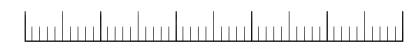
PARIS MÉDICAL

LXXIX



PARIS MÉDICAL

PARIS MÉDICAL paraît tous les **Samedis** (depuis le 1er décembre 1910). Les abonnements partent du 1er de chaque mois.

Paris, France et Colonies : 50 francs (frais de poste actuels inclus). En cas d'augmentation des frais de poste, cette augmentation sera réclamée aux abonnés.

Belgique et Luxembourg (frais de poste compris) : **75 francs français.**

TARIF n° 1. — Pays accordant à la France un tarif postal réduit : Allemagne, Argentine, Autriche, Brésil, Bulgarie, Chili, Cuba, Égypte, Équateur, Espagne, Esthonie, Éthiopie, Finlande, Grèce, Haïti, Hollande, Hongrie, Lettonie, Lithuanie, Mexique, Paraguay, Perse, Pologne, Portugal, Roumanie, Russie, San Salvador, Serbie, Siam, Suisse, Tchécoslovaquie, Terre-Neuve, Turquie, Union de l'Afrique du Sud, Uruguay, Vénézuéla :

95 francs français ou l'équivalent en **dollars**, en **livres sterling** ou en **francs suisses.**

TARIF n° 2. — Pays n'accordant à la France aucune réduction sur les tarifs postaux : Tous les pays autres que ceux mentionnés pour le tarif n° 1 : **120 francs français** ou l'équivalent en **dollars**, en **livres sterling** ou en **francs suisses.**

Adresser le **montant des abonnements à la librairie J.-B. BAILLIÈRE et FILS, 19, rue Hautefeuille, à Paris.** On peut s'abonner chez **tous les libraires** et à **tous les bureaux de poste.**

Le premier numéro de chaque mois, consacré à une branche de la médecine (Prix : 3 fr.).

Le troisième numéro de chaque mois, consacré à une branche de la médecine (Prix : 2 fr. 50).

Tous les autres numéros (Prix : 75 cent. le numéro. Franco : 90 cent.).

ORDRE DE PUBLICATION DES NUMÉROS SPÉCIAUX POUR 1931.

3 Janvier.... — Tuberculose (direction de LEREBOULLET).
17 Janvier.... — Dermatologie (direction de MILIAN).
7 Février.... — Radiologie (direction de DOGNON).
21 Février.... — Maladies de l'appareil respiratoire (direction de BAUDOUIN).
7 Mars ..... — Syphiligraphie (direction de MILIAN).
21 Mars ..... — Cancer (direction de REGAUD).
4 Avril..... — Gastro-entérologie (direction de CARNOT).
18 Avril..... — Eaux minérales et climatologie (direction de RATHERY).
2 Mai ...... — Maladies de nutrition, endocrinologie (direction de RATHERY).
16 Mai...... — Maladies du foie et du pancréas (direction de CARNOT).
6 Juin...... — Maladies infectieuses (direction de DOPTER).
20 Juin...... — Médicaments et pharmacologie (direction de TIFFENEAU).
4 Juillet.... — Maladies du cœur et des vaisseaux (direction de HARVIER).
18 Juillet..... — Chirurgie infantile (direction de MOUCHET).
1er Août..... — Maladies du sang et de la rate (direction de HARVIER).
5 Septembre. — Ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, stomatologie (direction de GRÉGOIRE).
19 Septembre. — Psychiatrie (direction de BAUDOUIN).
3 Octobre... — Maladies nerveuses et mentales (direction de BAUDOUIN).
17 Octobre... — Maladies des voies urinaires (direction de GRÉGOIRE et RATHERY).
7 Novembre. — Maladies des enfants (direction de LEREBOULLET).
21 Novembre. — Médecine sociale (direction de BALTHAZARD).
5 Décembre. — Thérapeutique (direction de HARVIER).
19 Décembre. — Gynécologie et obstétrique (direction de SCHWARTZ).

Il nous reste encore **quelques années de 1911 à 1930** au prix de **60** francs chaque.
(**15 %** en sus pour le port).

CORBEIL. — Imprimerie CRÉTÉ.

PARIS MÉDICAL

LA SEMAINE DU CLINICIEN

Fondé par A. GILBERT

DIRECTEUR :

Professeur Paul CARNOT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU, MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE.





LXXIX

Partie Médicale

J.-B. BAILLIÈRE ET FILS, ÉDITEURS

19, RUE HAUTEFEUILLE, PARIS

1931

TABLE ALPHABÉTIQUE

(Partie Médicale, tome LXXIX)

Janvier 1931 à Juin 1931

REVUE ANNUELLE

LA TUBERCULOSE EN 1931

PAR

P. LEREBOULLET et **M. LELONG**
Professeur à la Faculté de médecine de Paris. — Médecin des hôpitaux de Paris.

L'année qui vient de s'achever a été marquée par la VII[e] Conférence internationale contre la tuberculose, dont les assises, tenues à Oslo en août dernier, ont avant tout consacré la valeur de la vaccination préventive par le BCG et montré la nécessité d'étendre, par l'emploi de la méthode des injections sous-cutanées, les bienfaits de la découverte de Calmette. C'est de même une impression réconfortante qu'on peut retirer des rapports consacrés à la thoracoplastie extrapleurale dans le traitement de la tuberculose pulmonaire dont nous aurons à parler plus loin. Enfin, les discussions qui ont eu lieu sur l'enseignement de la tuberculose — et notamment les exposés de MM. His, Derscheid, Léon Bernard, Morelli — montrent l'importance attribuée dans tous les pays à l'organisation méthodique de l'enseignement de la tuberculose ; cet enseignement doit permettre aux étudiants et aux médecins d'être au courant de toutes les notions actuelles de phtisiologie nécessaires pour bien soigner les tuberculeux et former aussi les spécialistes destinés à diriger les organisations antituberculeuses. C'est de ces derniers, de leur compétence et de leur zèle que dépend, en effet, le succès de la lutte antituberculeuse. La Norvège, où se tenait le Congrès, est d'ailleurs un des pays où cette lutte a été entreprise avec le plus d'efficacité, malgré les difficultés tenant au pays lui-même. M. Poix a récemment montré, après avoir visité les diverses organisations créées depuis vingt ans, que la mortalité tuberculeuse s'est abaissée, dans ce pays en vingt ans, de 253 par 100 000 habitants à 156, c'est-à-dire de 43 p. 100, alors qu'en France, pendant la même période, on n'envisage qu'une diminution de 20 p. 100 (1). Sans doute le chiffre de mortalité est encore très élevé, les résultats obtenus montrent toutefois combien une lutte méthodiquement organisée, appuyée sur des lois bien conçues, et aidée de subventions suffisantes, peut être efficace.

Nous devons réserver à une autre revue l'exposé des efforts poursuivis dans notre pays pour développer l'armement antituberculeux. L'étude de M. G. Brouardel sur l'avenir du sanatorium, l'article de M. Hirschberg sur le logement des tuberculeux pauvres, celui de M. Bonafé sur les sanatoriums d'Hauteville et l'exposé que, comme chaque année, M. Poix veut bien faire de l'état actuel de ces sanatoriums privés montrent tous la continuité de l'effort d'assistance aux tuberculeux. Mais il y a encore bien à faire, et notamment nous devons déplorer une fois de plus *l'absence complète d'œuvres accueillant les enfants tuberculeux curables de un à cinq ans.* S'il est des œuvres de préservation pour les tout-petits, s'il en est pour les enfants déjà grands pour lesquels existent des préventoriums et des sanatoriums, en nombre insuffisant certes, mais déjà ouverts à nombre d'enfants, il n'y a rien pour ceux dont nous parlons et qui pourtant, bien soignés et mis dans des conditions d'hygiène et de vie favorables, pourraient guérir et se développer ensuite normalement. On comprend que l'initiative privée puisse difficilement, en raison des difficultés de groupement des enfants de cet âge et des risques de contagion des maladies infectieuses de l'enfance, assumer la charge de créer de tels organismes. Mais il semble que les offices publics d'hygiène et les grandes organisations collectives d'assistance devraient envisager la création, pour cette catégorie d'enfants, dans des climats appropriés, d'établissements de préservation et de cure.

Il est une autre insuffisance de la lutte antituberculeuse, que dénonçaient récemment MM. Lafforgue et Andrieu et M[lle] A. Frenkel (2), c'est celle des *œuvres post-sanatoriales* dans le traitement de la tuberculose. Dans l'étude très intéressante qu'ils ont consacrée à la question et dans la thèse de M[lle] Frenkel, sont énumérées les quelques rares œuvres de cet ordre qui existent en France (écoles sanitaires rurales, écoles de rééducation agricole ou professionnelle) et les auteurs n'ont pas de peine à établir, en rappelant ce qui se fait à l'étranger, la nécessité d'une politique post-sanatoriale. A cet égard, on lira avec profit l'article que consacre M. Rollier à l'éducation professionnelle des sujets guéris de tuberculoses chirurgicales.

Au surplus, la question de la lutte antituberculose est actuellement dominée par le problème de la *mise en application de la loi sur les assurances sociales* (3). Les mois qui vont venir montreront comment cette loi rendra et si la collaboration de tous, difficile à bien des égards, mais désirable, peut permettre la réalisation d'une organisation antituberculeuse simple et efficace. Il sera plus facile, l'an prochain, de discuter à cette place comment doit se poursuivre la lutte dans le cadre de la loi nouvelle.

Étude biologique et expérimentale.

Les éléments filtrables du bacille tuberculeux (ultra-virus). — A mesure que les années s'écoulent, nos connaissances sur les éléments filtrables du

(1) G. Poix, La tuberculose et la lutte antituberculeuse en Norvège (*La Presse médicale*, 22 novembre 1930).

(2) M. Lafforgue, G. Andrieu et M[lle] Frenkel, Les œuvres post-sanatoriales dans le traitement de la tuberculose (*Progrès médical*, 30 octobre 1930). — M[lle] Frenkel, Thèse de Toulouse, 1930.

(3) Jacques Godard, Assurances sociales et tuberculose (*Revue de phtisiologie*, mars-avril 1930).

bacille tuberculeux se précisent. Dans un très important mémoire, A. Calmette et Valtis (1) reprennent complètement le problème et exposent l'ensemble des résultats obtenus par eux après sept années d'un travail patiemment poursuivi. Ils décrivent la préparation des filtrats de culture ou de produits tuberculeux, l'infection expérimentale du cobaye par l'ultra-virus, l'infection transplacentaire expérimentale par l'ultra-virus, les effets du BCG sur les animaux ainsi infectés, les propriétés allergisantes de l'ultra-virus, l'immunité conférée par l'ultra-virus contre les infections virulentes, enfin la technique des cultures *in vitro* et *in vivo* de l'ultra-virus.

Les expériences de C. Ninni (2) d'inoculation directe de filtrats dans les ganglions lymphatiques du cobaye leur permettent d'écarter l'idée émise par certains auteurs que les faits expérimentaux obtenus par inoculation de filtrats sont dus simplement à une infection paucibacillaire provoquée par les rares éléments qui auraient traversé les bougies. Pour eux, l'inoculation à des cobayes de quelques unités bacillaires provoque toujours la tuberculose expérimentale classique, type Villemin.

Valtis précise qu'on ne trouve l'ultra-virus que dans les cultures jeunes, âgées de huit à quinze jours, jamais dans les filtrats issus de cultures plus âgées.

Caractère important des filtrats : leur inoculation ne provoque jamais du premier coup l'infection tuberculeuse classique. Il faut faire trois, quatre, cinq passages, et c'est alors seulement — et pas toujours — qu'on peut l'obtenir. Il y a là un fait particulièrement curieux et qui n'a pas encore reçu d'explication. Pourquoi, dans certains cas, peut-on, par passages successifs, obtenir la récupération de la virulence des bacilles issus de l'ultra-virus, et pourquoi, dans d'autres cas, ne réussit-on pas?

La démonstration de la *possibilité de la culture* (3) *de l'ultra-virus* est le fait nouveau le plus important apporté cette année par Valtis, avec A. Saenz. Cette culture a des caractères tout à fait différents de ceux de la culture du bacille de Koch. Valtis a toujours échoué dans ses essais de culture de l'ultra-virus sur les milieux usuels pour le bacille de Koch ; par contre, il a pu obtenir des cultures avec un milieu à l'œuf, additionné de sérum frais de lapin et d'extrait de globules rouges. A partir du neuvième jour, ce milieu, ensemencé par un centimètre cube de filtrat, devient opalescent et prend une couleur orange clair. A partir de ce moment, on y trouve des bacilles acido-résistants typiques, contenant une grande quantité de granulations colorables par la méthode de Fontès. La culture ainsi obtenue *n'est pas repiquable* en série.

Ces bacilles, inoculés au cobaye, ne donnent pas de tuberculose ; par contre, d'après Valtis, l'inoculation intraveineuse d'un centimètre cube ou de quantités moindres de la culture provoque, chez le lapin des phénomènes d'intoxication impressionnants : paralysie du train postérieur ou des quatre membres, souvent opisthotonos et mort en vingt-quatre heures, parfois aussi guérison après quelques jours.

Pour Valtis, il ne semble pas douteux qu'il existe un *cycle évolutif* dans le développement du bacille tuberculeux. Morton Kahn (4), en employant le micro-manipulateur de Chambers, a pu d'ailleurs suivre la croissance d'un seul bacille. Il a constaté les phases suivantes : segmentation initiale du bacille en trois unités de forme ovoïde ; division de ces unités en formes diplococciques ; groupement de ces éléments en une masse de particules d'où émergent des racines très fines, à la limite de la visibilité ; développement de ces racines ténues en bacilles tuberculeux adultes ; quelques-unes de ces formes intermédiaires ne sont pas acido-résistantes. Il est très probable que ce qui passe à travers les filtres est constitué par les granulations très fines qui se trouvent dans les cultures âgées de dix jours environ. Toutefois, jamais Valtis n'est arrivé jusqu'ici à déceler des éléments visibles, même dans les culots de centrifugation de grandes quantités de filtrat.

Un fait à souligner, sur lequel insiste Valtis, est le suivant : même quand on obtient, après plusieurs passages chez le cobaye, des lésions du type Villemin, on voit parfois ces lésions guérir au bout de quatre à cinq mois. Donc, *si le cobaye a été sacrifié trop tard*, on peut ne trouver ni lésions microscopiques, ni bacilles dans les frottis de ganglions, alors que ces recherches auraient été positives, faites à un moment antérieur de la vie de l'animal.

Pour Arloing et Dufourt, l'injection préalable d'éléments filtrables tuberculeux exercerait une influence sclérosante sur la marche des lésions de la tuberculose expérimentale provoquée ultérieurement chez le cobaye.

Les faits nouveaux décrits ces dernières années amènent Calmette et Valtis à modifier les conceptions classiques sur la pathogénie de l'infection tuberculeuse. Ils admettent que la tuberculose, ou mieux la « bacillose » ne représente que la forme chronique ou la phase terminale d'une infection réalisée d'abord par un ultra-virus dont les éléments présentent un cycle d'évolution.

Pour eux (5), il faudrait désormais distinguer en clinique : un groupe de maladies généralement aiguës, déterminées par l'ultra-virus, caractérisées par l'absence ou la rareté des formes normales acido-résistantes du bacille et auxquelles conviendrait le terme de *granulémie prébacillaire* ; un autre groupe de maladies, à allure généralement chro-

(1) A. CALMETTE et VALTIS, *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1930.

(2) C. NINNI, *Soc. ét. sc. tuberculose*, 8 mars 1930.

(3) VALTIS et SAENZ, *Société de biologie*, 18 janvier 1930.

(4) MORTON KAHN, *Tubercle*, février 1930, n° 5, p. 202-206. — ARLOING et DUFOURT, *Revue de la tuberculose*, n° 1, janvier 1930.

(5) CALMETTE, *Académie de médecine*, 18 mars 1930. — CALMETTE et VALTIS, *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1930. — A. JOUSSET, *Presse médicale*, 21 mai 1930. — SERGENT-DURAND, etc., *Presse médicale*, 2 juillet 1930. — LOWENSTEIN et SINGER, *Wiener klinische Wochens.*, XLII, n° 42, 17 octobre 1929.

nique, qui représentent soit la phase terminale d'une infection réalisée d'abord par l'ultra-virus, puis par les bacilles acido-résistants qui en dérivent, soit une infection réalisée d'emblée par la pénétration directe des bacilles de Koch dans l'organisme. Seul ce second groupe comprend les *bacilloses vraies*, avec lésions à cellules géantes et follicules.

A ce propos, A. Jousset rappelle qu'il a, dès 1914, signalé la virulence pour le cobaye des filtrats de bacilles et parlé de la *tuberculose atypique du cobaye*, sans lésions du type Villemin, qu'il appelait « scrofule expérimentale », et s'insurge contre les interprétations abusives de ce qu'il appelle la « mystique de l'ultra-virus ».

Le professeur Sergent fait aussi la critique des conceptions nouvelles de Calmette. Il rappelle le rôle des cliniciens dans la constatation du virus filtrant dans les divers liquides pathologiques ou les lésions de la tuberculose humaine et se demande si le moment est réellement venu de tenter une classification des états cliniques dus au virus de Fontès. Il ne croit pas qu'on puisse accepter une classification aussi systématique que celle de Calmette ; il montre les inconvénients et les obscurités du terme de granulémie, d'autant que la constatation dans un exsudat du virus n'exclut pas la présence simultanée de formes bacillaires. En clinique, on peut voir l'infection par le virus abacillaire précéder (étape antébacillaire), s'associer ou alterner avec l'infection bacillaire.

Les formes invisibles du virus tuberculeux sont également étudiées à l'étranger, et dans l'ensemble, les travaux de Calmette et Valtis sont confirmés. Toutefois, signalons un travail de Löwenstein et Singer, où sont soulignés les points obscurs ou contradictoires du problème. Löwenstein et Singer, Rabinowitsch ne croient pas la question encore résolue. Ils insistent sur la variabilité des résultats et concluent que ceux qui ont été obtenus ne dépassent pas la limite de l'erreur possible et peuvent être dus à l'imperfection technique des filtres.

La tuberculose atypique expérimentale du cobaye. — La tuberculose atypique du cobaye — obtenue *sans filtration* préalable du produit pathologique injecté — est un autre problème, qu'il est bien suggestif d'étudier comparativement aux faits attribués à l'ultra-virus. C'est le très grand mérite de Paisseau d'avoir repris méthodiquement ce problème, et nous ne saurions trop recommander la lecture de la thèse importante de son élève Oumansky, dans laquelle l'état actuel de la question est parfaitement exposé. L'attention éveillée par les faits obtenus par Calmette et Valtis par inoculation de produits filtrés, Oumansky a inoculé sous la peau de cobayes, sans filtration préalable, des exsudats pathologiques divers ; il obtient ainsi, non pas la tuberculose expérimentale classique, type Villemin, mais des formes atypiques, purement ganglionnaires, sans chancre d'inoculation, sans généralisation à la rate, au foie ni aux poumons. Cette affinité pour le système ganglionnaire ne semble pas tenir au petit nombre de bacilles inoculés, mais à des qualités particulières de race ou de virulence : cette affinité ganglionnaire persiste malgré la réinoculation en série pendant quatre ou cinq générations, et ce n'est qu'exceptionnellement que l'on assiste à une transformation de la virulence du bacille ramenant à la tuberculose banale de Villemin. Cette tuberculose, uniquement ganglionnaire, est susceptible de guérir : les ganglions, d'abord tuméfiés, diminuent de volume, reprennent leur aspect normal et, si l'on ne sacrifie pas systématiquement l'animal au bout de six semaines à trois mois, on méconnaît le résultat positif de l'inoculation, on ne se doute pas que le produit suspect était réellement bacillifère. Comme le dit le professeur Bezançon dans sa préface au travail de Oumansky, il existe donc des formes spontanément curables de la tuberculose expérimentale du cobaye ; cette notion nouvelle entraîne une révolution complète de nos méthodes de diagnostic de la tuberculose par inoculation au cobaye et nous oblige à nous plier à de nouvelles disciplines, comme par ailleurs y ont insisté Sergent, Durand, Kourilsky et Benda, ainsi que L. Bernard, Desbucquois et Thoyer et d'autres.

Ces notions nouvelles sont exposées d'une manière complète dans un excellent mémoire de J. Valtis, Paisseau et Oumansky (1).

Elles ont déjà eu des applications importantes à la clinique, particulièrement dans le diagnostic de la nature tuberculeuse de certains liquides d'hydarthrose ou d'épanchements, et dans le dépistage des septicémies. Récemment, Ravaut, Valtis et Van Deinse ont montré que le sang d'une malade atteinte de tuberculides papulo-nécrotiques inoculé au cobaye à deux reprises différentes, à huit mois d'intervalle, a provoqué des lésions anatomiques analogues à celles que produit l'inoculation de l'ultra-virus tuberculeux. Quatre réinoculations successives d'animal à animal ont chaque fois montré la présence du bacille de Koch dans les ganglions. Les tuberculides papulo-nécrotiques seraient donc le résultat d'une septicémie à ultra-virus, et la faible virulence de la tuberculose chez les malades atteints de tuberculides dépendraient des propriétés immunisantes attribuées à l'ultra-virus. De même, F. Arloing et Dufourt, dans deux cas de typhobacillose dont l'un particulièrement intense et accompagné d'érythème noueux, ont réussi par l'inoculation au cobaye des filtrats du sang, à déceler la présence de l'ultra-virus tuberculeux. Ils n'attribuent cependant pas l'érythème noueux ou la typhobacillose à l'ultra-virus seul ; par contre, ils voient dans leurs

(1) J. Valtis, Paisseau et Oumansky, *Annales de médecine*, juin 1930, p. 1-14. — Oumansky, Thèse de Paris, 1930. — Paisseau et Oumansky, *Biologie*, 29 mars 1930 ; *Presse médicale*, 1er février 1930. — Ravaut, *Académie de médecine*, 1er juillet 1930. — Arloing et Dufourt, *Académie de médecine*, 8 avril 1930.

observations un nouvel argument en faveur de la théorie qui considère l'érythème noueux fébrile des jeunes enfants comme une modalité des fièvres de primo-infection tuberculeuse.

Sergent et Kourilsky (1) ont étudié, par la même méthode, l'observation particulièrement intéressante d'un asthmatique. Pendant toute une période, ce malade, qui ne présentait qu'une image radiologique de tramite, c'est-à-dire de tuberculose latente purement interstitielle, avait une expectoration abacillaire, mais contenant l'ultra-virus décelable par la tuberculose atypique ganglionnaire du cobaye ; secondairement, la tuberculose devint évolutive et des bacilles acido-résistants normaux apparurent dans les crachats. Le professeur Sergent souligne à juste titre le très grand intérêt doctrinal de cette observation.

Les voies de propagation de la tuberculose expérimentale. — Il résulte des expériences de A. Boquet, Nègre et Valtis (2) que, chez le cobaye infecté à dose massive par inoculation intra trachéale, les bacilles tuberculeux se divisent à bref délai en trois fractions d'inégale importance ; les uns se fixent sur place, où ils provoquent la formation de lésions qui prédominent sous la plèvre ; d'autres, entraînés par la lymphe pulmonaire, sont retenus par les ganglions trachéo-bronchiques, qui se tuberculisent à leur tour ; d'autres enfin pénètrent directement dans la circulation sanguine et se répandent dans les organes éloignés.

Lorsque les doses inoculées ne dépassent pas $0^{mg},0001$, la dispersion initiale des bacilles paraît s'effectuer uniquement par les voies lymphatiques et l'infection des ganglions trachéo-bronchiques se manifeste vingt-quatre heures après l'infection pulmonaire. La virulence de la rate, dès la vingt-quatrième heure, atteste cependant qu'un petit nombre de germes gagnent en même temps la grande circulation.

A. Boquet, Nègre et Valtis démontrent également que la tuberculose du cobaye et du lapin procède à la fois du développement des lésions viscérales primaires produites par la bacillémie initiale et de la formation incessante de foyers nouveaux, engendrés par des apports bacillaires continus. D'où la coexistence de lésions d'âges différents dans les divers organes ou dans le même organe.

Les surinfections endogènes locales (par la voie lymphatique) ou éloignées (par la voie sanguine) ne cessent d'intervenir et d'aggraver le processus tuberculeux, bien que les animaux soient devenus réfractaires aux surinfections exogènes quelques semaines après l'inoculation.

L'immunité dans la tuberculose. — Dans une série de recherches poursuivies depuis de longues années, J. Auclair (3) a essayé d'éclairer par des notions expérimentales précises le fait de l'évolution clinique à poussées successives de la tuberculose. Pour lui, cette chronicité ne dépend pas du bacille, ni d'une résistance que lui conférerait son enveloppe cireuse ou des propriétés physico-chimiques spéciales. Elle est liée au fait que l'organisme infecté n'a pas les moyens suffisants de se défendre, c'est-à-dire de détruire le bacille, et manque de la substance nécessaire. Par contre, cette substance existe chez les animaux réfractaires et se retrouve dans le *pancréas de la poule*. La vaccination antituberculeuse nécessite la collaboration de trois facteurs : le bacille, la substance immunisante, les éléments cellulaires. Nous ne pouvons insister ici sur l'ensemble des conclusions tirées par Auclair de ces constatations. Il les a consignées dans un livre très personnel, plein de faits suggestifs et qu'on lit avec un vif intérêt et une admiration sincère. La mort l'a malheureusement empêché de préciser encore son exposé et notamment de donner le détail de sa technique. Puissent d'autres chercheurs compléter ce qu'il a ainsi ébauché !

Vaudremer (4) conclut de ses expériences que le bacille bovin peut acquérir, par passage dans le liquide aspergillaire filtré, la propriété de pousser en vingt-quatre heures sur gélose ordinaire. Injecté en émulsion vivante à des bovidés, il n'empêche pas la tuberculose d'apparaître, mais il permet aux animaux de guérir d'une tuberculose grave expérimentale.

Etude clinique.

Nous ne pouvons analyser cette année que quelques-uns des points qui ont été étudiés et ne pouvons songer à faire un exposé complet. C'est ainsi que nous laisserons de côté ce qui a trait à la tuberculose de l'enfant et du nourrisson, abordée déjà dans la revue sur les maladies des enfants, publiée ici même en novembre dernier par l'un de nous avec Saint Girons. Divers articles traitent d'ailleurs de cette question dans ce numéro.

Nous nous bornerons à signaler quelques ouvrages d'ensemble consacrés cette année à la tuberculose, tel le *Précis d'auscultation dans le diagnostic de la tuberculose pleuro-pulmonaire*, dû à M. R. Burnand (G. Masson) qui, avec sa très grande expérience de phtisiologue, montre comment, malgré l'importance actuelle de la radiologie, l'auscultation garde et doit garder une place considérable dans l'étude clinique de la tuberculose. Son livre, qui constitue un véritable traité de phtisiologie, contient une belle illustration de clichés radioscopiques et stéthacoustiques, et c'est également une riche collection de

(1) SERGENT et KOURILSKY, *Presse médicale*, 5 février 1930.

(2) BOQUET, NÈGRE et VALTIS, *Société de biologie*, 5 avril 1930.

(3) AUCLAIR, *Presse médicale*, 8 février 1930 ; *Académie de médecine*, 4 février 1930, et Vaccination préventive et curative du cobaye et du lapin contre la tuberculose humaine ; ses indications et ses effets chez l'homme, 1 vol. de 184 pages, Masson, 1930.

(4) VAUDREMER, *Académie de médecine*, 10 juin 1930.

clichés radiologiques que renferme le beau volume d'*Études radiologiques sur le poumon et le médiastin*, publié par M. de Abreu (G. Masson). Mentionnons aussi l'intéressante plaquette de MM. Dumarest, Guilleminet et Ringy sur le *Traitement médico-chirurgical des pleurésies purulentes tuberculeuses* (O. Doin), dans laquelle, tout en montrant l'importance du traitement médical, ils fixent avec précision les indications du traitement chirurgical.

Il nous faut enfin dire ici l'importance capitale de l'ouvrage de S. Engel et de C. von Pirquet (1), dont les deux volumes sont parus récemment. Ce traité de la tuberculose infantile est une mise au point complète de toutes les questions qui intéressent la tuberculose du nourrisson et de l'enfant, par des collaborateurs qualifiés. Tout y est envisagé. Notons en passant que, pour certaines questions, il a été fait appel à des collaborateurs français et que M. Péhu et A. Dufourt y exposent les conceptions françaises actuelles, dans ce qu'elles ont de nouveau ou de différent de ce qui est admis couramment en Allemagne.

Dans la collection des radio-projections, M. Ribadeau-Dumas présente une étude radiologique très détaillée de la tuberculose du nourrisson. Ce petit livre, de lecture très attachante, a l'avantage d'être enrichi d'une collection de 64 clichés réduits faciles à projeter.

Pour E. Rist (2) le *début brusque* de la tuberculose de l'adulte est une notion encore insuffisamment répandue. Pour lui, la notion classique du début insidieux ne correspond qu'à une partie de la vérité. Plus souvent on observe le type pneumonique, qui n'évolue qu'exceptionnellement vers la pneumonie caséeuse et peut regresser sans laisser de traces ou laissant subsister des séquelles fibro-caséeuses permanentes, avec ou sans cavernes. A l'épisode aigu initial succède une phase de latence plus ou moins complète, de durée variable, jusqu'à un nouvel épisode évolutif. Une tuberculose lobaire peut être creusée d'une caverne en quelques jours. Souvent ce début brusque à type pneumonique s'accompagne d'une hémoptysie. Les signes stéthacoustiques varient suivant la situation du foyer. L'examen radiologique montre fréquemment une infiltration du lobe supérieur ; souvent l'extrême sommet est indemne et le foyer se localise au-dessous de la clavicule. Les condensations lobaires initiales sont des cas particulièrement favorables pour la collapsothérapie.

P. Braun et J. Frey-Ragu rappellent le *rôle des facteurs moraux* dans le déclenchement du début de la tuberculose pulmonaire et de ses réveils évolutifs.

Le professeur Léon Bernard (3) insiste sur la fréquence du *début intercléido-hilaire* de la tuberculose pulmonaire. Pour lui, la zone intercléido-hilaire est l'espace radiologique compris entre les ombres dites hilaires et l'ombre de la clavicule. C'est dans cet espace qu'il faut chercher les signes radiologiques les plus précoces du début de la tuberculose pulmonaire. Il montre, à l'aide d'observations et de clichés, qu'ils correspondent à des lésions souvent muettes à l'auscultation, et insistent sur l'importance de la radiographie systématique précoce. En même temps, il critique les conceptions allemandes sur l'*infiltrat précoce sous-claviculaire* (Assmann, etc.).

Lœffler (de Zurich), en s'inspirant beaucoup des notions allemandes actuelles, expose ainsi les différents stades de l'infection tuberculeuse :

1° Le complexe primaire, qui est une réponse de l'organisme à une première fixation du bacille de Koch et au cours duquel s'organise l'état allergique ;

2° L'infiltration précoce, réponse de l'organisme à un nouveau foyer pulmonaire, forme initiale de la phtisie, découverte le plus souvent uniquement par la radiologie ;

3° L'infiltration secondaire, correspondant à la réactivation d'un ancien foyer.

On voit qu'il règne encore une grande obscurité sur ces questions et que la terminologie même des auteurs est variable.

Au reste, nous avons peu de renseignements sur l'anatomie des lésions de début. Toutefois, deux élèves de Ghon (de Prague), Kudlich et Reimann, ont pu étudier complètement un cas d'« infiltration précoce ». Cliniquement et radiologiquement, il s'agissait d'un infiltrat sous-claviculaire typique, qui — nous l'avons dit — n'est autre que ce que Léon Bernard a appelé lésion intercléido-hilaire. L'anatomie pathologique et l'histologie ont confirmé l'intégrité de la région apicale ; il y avait, dans la partie moyenne du poumon, des foyers tuberculeux acino-nodulaires caséeux ; entre les lésions principales s'interposaient des lésions d'aspect inflammatoire banal, non spécifique, répondant à l'inflammation périfocale.

Les tuberculoses aiguës et la typho-bacillose. — Ces idées nouvelles donnent un regain d'intérêt à l'étude des formes aiguës de la tuberculose. Dans un excellent mémoire, F. Dumarest et H. Mollard retracent le tableau des formes aiguës sans localisation apparente, insistant surtout sur la typho-bacillose de Landouzy. Prenant comme point de départ une observation de Léon Bernard, Salomon et M. Lelong particulièrement démonstrative, ils estiment que la typho-bacillose doit rester un syndrome clinique bien autonome, évoluant en trois étapes (étape initiale de signes généraux sans localisation,

(1) RIST et LEVESQUE, *Revue de la tuberculose*, n° 2, février 1930. — STEPHAN ENGEL et CL. PIRQUET, Handbuch sur Kindertuberkulose, Georg Thieme édit., Leipzig, 1930, 2 vol. : 262 marks.

(2) E. RIST, *Revue de la tuberculose*, n° 1, janvier 1930. — P. BRAUN et FREY-RAGU, *Presse médicale*, 16 juillet 1930. — LÉON BERNARD, *Presse médicale*, 15 mars 1930. — LŒFFLER, *Revue médicale de la Suisse romande*, 10 septembre 1929. — H. KUDLICH et REIMANN, Zur Morphologie und Genese der Fruhinfiltrats (*Zeitsch. f. Tuberk.*, LV, 4, 1930, p. 289-301).

(3) L. RIBADEAU-DUMAS. Tuberculose pulmonaire du nourrisson. *Collection des Radio-projections*, Doin, édit., Paris, 1931.

étape intermédiaire d'accalmie, étape de tuberculose localisée plus ou moins évolutive), et que le substratum anatomique d'un tel syndrome est probablement une tuberculose électivement localisée à l'*appareil lymphatique*. A l'appui de cette hypothèse ils apportent une observation personnelle. Ces idées se rapprochent d'ailleurs de celles depuis longtemps soutenues par le professeur Hutinel qui, avec la majorité des pédiatres, voyait dans la typhobacillose de l'enfant la manifestation d'une poussée évolutive localisée dans les ganglions du médiastin.

Ameuille, Huguenin et Foulon revisent l'étude anatomo-clinique de la *pneumonie tuberculeuse* et font dans un article excellent le bilan de nos connaissances et de nos ignorances sur ce sujet (1).

La granulie. — Posé avec vigueur par Rist et ses collaborateurs dans un mémoire fondamental paru en 1927, le problème de la granulie a suscité une discussion du plus haut intérêt à la Société d'études sur la tuberculose (mai 1930). De plus, des travaux importants ont paru sur ce sujet.

Nous ne reviendrons pas sur l'historique de la question. Disons seulement que dès 1921 Letulle, Bezançon et Braun ont montré que dans certains cas de granulie dite pulmonaire, à type d'asphyxie aiguë, la lésion élémentaire n'était pas le follicule, mais un îlot de broncho-alvéolite. Puis Burnand et Sayé apportaient la notion de granulies froides, si bien que Rist pouvait venir affirmer que le mot de granulie, n'ayant aucun sens ni clinique, ni anatomique, devait être rayé du vocabulaire. Plus récemment, P. Nobécourt insistait sur les granulies occultes et froides de l'enfance et Mme Hesse consacrait dans son service une thèse sur ce sujet (2).

Une revision et une mise au point s'imposait : c'est la tâche ardue que s'est donnée Delarue dans sa remarquable thèse, faite sous la direction de Bezançon et Roussy (3).

La granulie est un syndrome dans le cadre plus vaste de la tuberculose. Comme toute tuberculose, elle revêt des formes aiguës, subaiguës ou chroniques, mortelles ou curables : elle n'a donc pas de caractéristique clinique. Au point de vue anatomique, elle n'a qu'un caractère macroscopique : la lésion finement nodulaire ; c'est la tuberculose miliaire ; mais l'œil nu ne peut jamais prévoir ce que sera le nodule sous le microscope, îlot d'alvéolite ou follicule. Toutefois il est capital de retenir que *la lésion histologique initiale est toujours une lésion d'alvéolite*, l'organisation folliculaire ne survenant qu'après, et seulement si le processus pathogène lui en laisse le temps. La caractéristique la plus nette de la granulie reste d'ordre pathogénique : *la dissémination hématogène des lésions*. Avec Courcoux, Bezançon et Delarue sont d'avis de garder le terme de granulie, consacré en France par l'usage, à condition qu'il devienne synonyme de tuberculose miliaire.

De toutes ces discussions, un fait capital doit être retenu : que la lésion d'alvéolite peut être causée par un processus uniquement hématogène. Aux arguments cliniques qui démontrent ce fait, s'ajoutent des faits expérimentaux, comme ceux apportés récemment par Macaigne et Nicaud, qui, sur le lapin, montrent le rôle de la cellule alvéolaire dans tous les stades du processus granulique : pour eux, la lésion fondamentale de la granulie est une alvéolite, pariétale ou cavitaire, revêtant la forme nodulaire ou folliculaire.

P. Ameuille et Huguenin exposent leur conception des tuberculoses nodulaires et des tuberculoses diffuses, ces dernières correspondant aux infiltrations de Laennec, aux formes exsudatives des auteurs allemands, et aux formes pneumoniques des auteurs français. Ils montrent la fréquence de l'association des deux types sur le même malade et la difficulté de leur interprétation pathogénique (4).

Cavernes pulmonaires. — La question de la *cicatrisation des cavernes* pulmonaires a fait l'objet d'une étude particulièrement documentée de H. Wohlers (de Davos). Cette notion est une conquête de la radiologie, quoiqu'elle ait déjà été soulevée par Laennec lui-même, qui, dans son *Traité de l'auscultation*, parle de la « cicatrisation complète des excavations ulcéreuses ». Wohlers démontre, à l'aide d'une belle collection de clichés, que les cavernes pulmonaires tuberculeuses guérissent très souvent spontanément ; il essaie, dans une analyse fouillée, de différencier les caractères de celles qui peuvent guérir et de celles qui ne le peuvent pas ; cette différenciation a de toute évidence une grande valeur pronostique.

Il va sans dire que cette notion suppose un diagnostic radiologique correct. D'où l'intérêt des travaux qui ont pour but d'en préciser les difficultés. En particulier, il faut savoir interpréter correctement les *images annulaires* du poumon.

Depuis plusieurs années, en France et en Amérique, l'attention a été attirée sur la fréquence des images annulaires ne donnant aucun signe d'auscultation permettant d'affirmer qu'elles correspondent sûrement à des cavités pulmonaires. Les avis sont partagés sur leur nature et certains admettent qu'il peut s'agir d'aspects pseudo-cavitaires. Roubier et Treppoz (4) ont repris ce problème et ont

(1) L. BERNARD, SALOMON et M. LELONG, *Annales de médecine*, octobre 1927, p. 249-259. — DUMAREST et MOLLARD, *Revue de la tuberculose*, juillet 1930, p. 735-756. — AMEUILLE, etc. *Presse médicale*, 23 juillet 1930.

(2) HESSE (YVONNE), Thèse de Paris, 1930.

(3) BEZANÇON et DELARUE, *Presse médicale*, 15 mars 1930. — G. DELARUE, Les formes anatomo-cliniques des granulies pulmonaires (Thèse de Paris, 1930, G. Masson). — MACAIGNE et NICAUD, *Soc. ét. sc. tub.*, 10 mai 1930, et *Soc. médicale hôp.*, 21 mars 1930. — P. AMEUILLE et HUGUENIN, *Presse médicale*, 21 mai 1930.

(4) ROUBIER et TREPPOZ, *J. méd. de Lyon*, 20 oct. 1930. — TREPPOZ, Thèse de Lyon, 1930. — E. SERGENT, *Revue médicale*, 18 juin 1930. — P. AMEUILLE et HUGUENIN, *Presse médicale*, 21 mai 1930. — H. WOHLERS, *Annales de médecine*, novembre 1930, p. 347-352.

soigneusement confronté auscultation, signes radiologiques et résultats fournis par l'autopsie. Leur opinion est que, dans la très grande majorité des cas, ces aspects radiologiques correspondent bien à des pertes de substance parenchymateuse, que 52 p. 100 des cavernes pulmonaires ne donnent aucun signe stéthacoustique, que le processus d'excavation est extrêmement précoce et que la caverne existe bien avant de se traduire par des signes. Enfin la disparition de l'image cavitaire ne signifie pas la guérison anatomique de la caverne. Pour eux, la guérison anatomique des cavernes est très rare et n'a été que bien peu souvent vérifiée.

Le professeur Sergent insiste également sur la difficulté d'interpréter les ombres annulaires et, grâce à l'injection intratrachéide de lipiodol, démontre qu'il s'agit dans un certain nombre de cas de *fausses images cavitaires*.

Erythème noueux et tuberculose (1). — Les relations de l'érythème noueux et de la tuberculose continuent à être discutés et de nouveaux arguments ont été apportés en faveur de ses relations fréquentes avec une évolution tuberculeuse. Sans doute certains cliniciens avec Pallasse soutiennent encore que l'étiologie tuberculeuse est loin d'être prouvée, avec Mouriquand défendent la possibilité de l'origine syphilitique de certains cas. M. Duthoit signale de même des faits de contagion assez suggestifs, mais M. Pic, M. P. Delore et M. Courmont estiment qu'il est très souvent une manifestation de primo-infection tuberculeuse, et divers travaux poursuivis en Suède sont à cet égard impressionnants. C'est ainsi que M. Arvid Wallgren sur 350 cas d'érythème noueux n'en trouve que 6 non infectés par la tuberculose, que surtout il montre que la radiologie dévoile des signes positifs de lésions ganglio-pulmonaires et que sur 22 cas à cuti-réactions positives, 14 montraient par bactérioscopie des crachats déglutis la présence de bacilles de Koch. Ceux-ci ont cessé de contenir des bacilles trois à six ans après l'érythème noueux. Des constatations du même ordre ont été apportées par Nicolas Johannsen discutant la signification des manifestations articulaires accompagnant l'érythème noueux, et par Nils Levin qui a fait, près de son maître Wallgren, une étude fort intéressante des conditions d'apparition de l'érythème noueux. Harold Ernberg arrive à des conclusions analogues. Enfin tout récemment M. Paisseau a apporté des faits d'inoculation expérimentale fort suggestifs à propos desquels M. Debré a insisté sur l'importanee des eonstatations radioscopiques faites au cours de l'érythème noueux, lesquelles montrent souvent la réalité d'une évolution parenchymateuse pulmonaire parallèle. Sans qu'on puisse conclure formellement, la vieille notion clinique qui voyait dans l'érythème noueux le prélude fréquent d'une évolution tuberculeuse semble confirmée par tout un ensemble de faits observés avec les méthodes modernes d'exploration.

Le pneumothorax simple spontané et le pneumothorax par effort. — L'étude du pneumothorax simple spontané a été reprise récemment dans une importante étude d'ensemble, basée sur de nombreux faits personnels, par Courcoux et Jean Lereboullet (2). Après en avoir précisé les caractères cliniques et évolutifs et montré la bénignité, ils concluent que rien, ni dans le moment, ni dans les suites de l'irruption d'air dans la plèvre, ne permet de retrouver un stigmate ou indice de lésion ou d'imprégnation bacillaire. Même en admettant que la rupture pulmonaire ne puisse se faire que par une lésion bacillaire isolée et éphémère, force serait d'admettre que cette lésion cantonnée sur place ne peut se réveiller et évoluer dans l'avenir, et dans ce cas la pathogénie tuberculeuse importe peu. Cette conclusion a d'ailleurs été défendue par d'autres observateurs et notamment par M. Pallasse. En revanche, dans un mémoire ultérieur sur le pneumothorax par effort ou par contorsions thoraciques, MM. Sergent et Pignot pensent que l'emphysème simple est incapable de provoquer le pneumothorax. Ce type de pneumothorax suppose l'existence d'une épine locale, nodule tuberculeux latent ou cicatriciel ; les caractères anatomiques de cette épine assureraient la rapidité de la fermeture de la fissure (sclérose rétractile) et empêcheraient la formation d'une fistule durable, d'où leur évolution éphémère et la fréquence de leur guérison. Le même sujet a été l'objet d'un travail d'ensemble de E. Œlbrechts particulièrement fouillé (3) et riche en faits personnels.

La tuberculose intestinale : signe de début. — Depuis quelques années, nombre d'auteurs se sont attachés à dépister précocement la tuberculose intestinale chez les tuberculeux pulmonaires (Jacquerod, Brown et Sampson, Burnand et Terret), dans l'espoir de modifier le pronostic si sombre de cette affection par une thérapeutique opportune. Bonnamour et Bernay reprennent l'étude des manifestations de cette complication grave. Parmi les signes d'alarme, il signale, après d'autres, l'absence de reprise du poids chez un tuberculeux dont la cure se montre par ailleurs efficace, la précocité des signes fonctionnels gastriques et surtout de l'anorexie, le caractère tardif des signes intestinaux (diarrhée, constipation, douleurs, hémorragie intestinale), le caractère trompeur des signes physiques, qui peuvent faire croire à une appendicite, l'absence de valeur

(1) PALLASSE, *Clinique et laboratoire*, juillet 1930; *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, juin 1930. — MOURIQUAND, SEDALLIER et BOSONNET, *Ibid.* — PIC, P. DELORE, P. COURMONT, *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, février 1930. — DUTHOIT, *Réunion médico-chirurgicale de Lille*, février 1930. — A. WALLGREN, *Congrès de pédiatrie de Stockholm* et *Rev. française de pédiatrie*, décembre 1929. — JOHANNSEN, HAROLD ERNBERG, *Congrès de Stockholm.* — NILS LEVIN, *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose*, 72 Band, V Heft, 1929. — PAISSEAU, DEBRÉ, *Soc. de pédiatrie*, novembre 1930.

(2) A. COURCOUX et JEAN LEREBOULLET, *Presse médicale*, 12 mars 1930. — E. SERGENT et PIGNOT, *Revue de tuberculose*, n° 5, p. 511.

(3) ŒLBRECHT, *Annales de médecine*, mai 1930, p. 406.

des renseignements fournis par le laboratoire, l'utilité de certains aspects radiologiques de la région iléo-cæcale que les auteurs décrivent d'une manière précise. Les signes précoces de la tuberculose intestinale et les indications chirurgicales ont été également étudiés par Le Page et Guitton (1), à propos de trois observations suivies d'intervention.

La notion de terrain. — En ce qui concerne la tuberculose, on ne peut manquer d'être frappé de l'insuffisance des données bactériologiques à rendre compte de la totalité des faits individuels d'évolution ou de non-évolution de la tuberculose ; chez l'adulte, la contagion n'explique pas tout, et P. Delore (de Lyon) insiste sur l'importance d'une définition physiologique du terrain. Il montre l'erreur des théories anciennes qui supposaient une augmentation des échanges chez le tuberculeux ; il admet au contraire que, chez le tuberculeux, les oxydations internes sont ralenties. Tout se passe comme si l'évolution de la maladie survenait comme résultante d'un trouble organique des conditions générales de la nutrition et du métabolisme.

André Dufourt, Robert et Moreau (2), après Achard, Bariéty et Codounis, reprennent l'étude des *albumines du sérum* chez les tuberculeux pulmonaires. Il leur paraît que l'étude du quotient albumineux du sérum est capable de fournir des renseignements utiles pour le pronostic. Dans la grande majorité des cas, un quotient élevé est un bon indice, un quotient bas un indice défavorable. C'est un élément de plus qui aide à formuler un pronostic. Cet élément n'est toutefois pas exempt d'erreur et doit être interprété. Plus une tuberculose est grave, plus la sérine est diminuée et plus la globuline est augmentée.

Pour A. Sliosberg, dont les dosages ont été faits dans le service du professeur Léon Bernard, l'étude de la protéinémie n'apporte pas un renseignement important utilisable en vue du pronostic.

A. Jacquelin, après avoir rappelé les traits du type morphologique de prédisposition à la tuberculose qui était autrefois classique et a été si discuté, admet l'existence, à l'inverse, d'un *type morphologique de résistance* qu'il essaie de définir. Pour lui, il serait constitué par une taille inférieure à la normale, un tronc trapu, des jambes courtes, un massif cranien volumineux, une persistance du facies adénoïdien infantile, des anomalies dentaires, le tout coexistant avec des stigmates divers de dégénérescence et un développement excessif du tissu lymphoïde. La constatation de ces signes permettrait de prévoir un meilleur pronostic.

F. Rist, en collaboration avec Doubrow et Froment, reste fidèle à la conception bactériologique du terrain, et étudie les *caractéristiques morphologiques du terrain allergique*. Dans l'organisme anergique, les lésions tuberculeuses du poumon conservent partout un type exsudatif sans organisation conjonctive du nodule fibrineux initial. D'où la diffusion de l'infection par la voie lymphatique et l'adénopathie similaire. La première traduction morphologique de l'état d'allergie est l'aptitude de la fibrine à l'organisation conjonctive, qui conditionne la formation des follicules giganti-cellulaires, processus caractéristique des formes fibro-caséeuses et fibreuses de la tuberculose. Ce n'est là qu'un premier palier de l'allergie : quand les lésions sont éteintes, un autre phénomène apparaît, c'est l'homogénéisation de la substance fondamentale conjonctive, second palier de l'allergie. Grâce à une autopsie d'enfant, les auteurs ont pu prendre sur le fait le mécanisme de la réinfection endogène du poumon, à partir d'un ganglion médiastinal réservoir de bacilles. L'ensemencement du parenchyme aboutit tantôt à un foyer de lobite, tantôt à une infiltration intercléido-hilaire, tantôt à une dissémination de nodules miliaires ; les lymphatiques ne joueraient aucun rôle dans la réinfection endogène, car leur blocage est un processus constant ; l'ensemencement se ferait à partir du hile, par effraction des vaisseaux sanguins.

(1) Le Page et Guitton, *Bull. Soc. des médecins de sanat.*, octobre 1930. — Bonnamour et Bernay, *Revue de la tuberculose*, octobre 1930, p. 872-891.

(2) A. Dufourt, Robert et Moreau, *Presse méd.*, 21 juin 1930. — A. Sliosberg, Cont. ét. des protéines du sérum au cours de la tub. pulm. clinique (Thèse de Paris, 1930). — P. Delore, *Presse médicale*, 25 juin 1930. — A. Jacquelin, *Presse méd.*, 24 septembre 1930. — F. Rist, Doubrow et Froment, *Soc. méd. hôp. Paris*, 11 juillet 1930, et *Annales de médecine*.

Étude prophylactique et thérapeutique.

Vaccination préventive. — Nous prions le lecteur de bien vouloir se reporter à la revue annuelle consacrée par l'un de nous, avec Saint Girons, aux maladies de l'enfance, dans laquelle ce sujet a déjà été longuement traité ; nous ne ferons ici qu'apporter quelques indications complémentaires.

A la VIIe Conférence internationale contre la tuberculose, réunie à Oslo en août 1930, la prémunition antituberculeuse par le BCG a fait l'objet d'un rapport important de Calmette et de très nombreuses communications. Presque toutes ces dernières (28 sur 32) ont été favorables à la méthode. Depuis 1924, la vaccination par le BCG est entrée progressivement dans la pratique dans presque tous les pays du monde (France, Belgique, Canada, Grèce, Hollande, Pologne, Italie, Brésil, Uruguay, Argentine, Chili, Allemagne, Danemark, Norvège, Russie, Suède, Tchéco-Slovaquie) : ce seul fait montre quelle faveur l'a accueillie universellement.

D'après les publications maintenant très nombreuses faites jusqu'à présent, il est établi que la vaccination par le BCG n'exerce aucune influence nuisible sur le développement des enfants, que la morbidité et la mortalité générales sont moindres chez les vaccinés que chez les non-vaccinés vivant dans les mêmes conditions : l'innocuité du BCG est donc bien démontrée.

La réalité de son pouvoir immunisant ressort non seulement des statistiques de Calmette, mais du co-rapport de F. Neufeld qui l'a vérifié expérimen-

talement, et des communications de Jensen, Sayé, William H. Park, Cantacuzène, Carl Naeslund, etc.

Au point de vue technique, un débat semble s'engager sur les indications comparées des voies digestive et sous-cutanée pour l'administration du vaccin

La preuve de l'absorption du vaccin par la muqueuse intestinale du nouveau-né a été donnée à plusieurs reprises, mais la voie sous-cutanée est pratiquée par un certain nombre d'auteurs, soit qu'il s'agisse de primo-vaccinations d'enfants ayant dépassé les premiers jours de la vie, soit qu'il s'agisse de revaccinations.

Ainsi G. Parisot et H. Saleur (de Nancy) ont vacciné par la voie sous-cutanée 443 sujets d'âges différents, variant de zéro à au-dessus de quinze ans. Après une observation de deux ans, ils n'ont constaté chez ces prémunis aucune mortalité ni morbidité tuberculeuse. 62 p. 100 d'entre eux réagissaient à la tuberculine (cuti et intradermo-réaction). Enfin la réaction de Vernes pratiquée dans leur sérum montrait des modifications intéressantes de la densité optique, témoignant de l'imprégnation de l'organisme par le bacille-vaccin.

De même est bien instructive à cet égard la statistique des vaccinations au BCG effectuées par voie sous-cutanée sur les élèves infirmières de l'hôpital Ullevaal, à Oslo, par Westergaard, Heimbeck et Scheel. En France, la voie sous-cutanée est utilisée par Weill-Hallé, les voies sous-cutanée et intramusculaire par Rohmer et Chaussinand (1).

Chaussinand est d'avis que la voie sous-cutanée donne de bons résultats et qu'elle peut être utilisée chez les enfants. Il conseille deux injections simultanées faites chacune à la dose de $0^{mg},025$ de BCG en émulsion homogène dans 1 centimètre cube de liquide. Il ne faut, bien entendu, vacciner que des sujets ne réagissant pas à la tuberculine et vérifier ce fait par des intradermo-réactions tuberculiniques préalables. La voie intramusculaire, par deux injections simultanées de $0^{mg},025$ de BCG chacune, n'a pas d'avantages décisifs ; cependant, pour Chaussinand, elle pourrait rendre des services dans la prémunition de nouveau-nés qui ne peuvent être isolés longtemps de leur milieu bacillifère, parce qu'elle permet une éclosion plus rapide de l'immunité. L'article publié plus loin de M. Weill-Hallé précise d'ailleurs la question de ces injections au point de vue pratique.

Un deuxième point qui reste à l'étude est celui de la signification des réactions tuberculiniques chez les vaccinés. Le fait que le BCG seul suffit à déclencher une réaction tuberculinique positive est indubitable (Léon Bernard, Lelong et Debré ; Debré et Cofino, etc.) : mais comme tous les vaccinés ne réagissent pas, il serait intéressant de savoir quelle est la signification des réactions positives d'une part, des réactions négatives d'autre part. De plus, il est bien démontré cliniquement, et expérimentalement (Saenz), que la réaction positive, quand elle apparaît, n'est pas définitive, et disparaît au bout d'un temps variable (quinzième mois en moyenne, tantôt plus tôt, tantôt plus tard). Ainsi est soulevée la question des rapports de l'immunité et de l'allergie.

Calmette (2) est d'avis que le simple parasitisme du bacille suffit à créer l'immunité, et que les enfants qui ne réagissent pas à la tuberculine sont prémunis aussi bien que les autres ; pour lui il n'y a aucune corrélation, aucune interdépendance entre l'allergie tuberculinique et l'immunité.

Chaussinand est cependant d'avis que l'allergie tuberculinique est une indication utile à rechercher chez les prémunis. Seule, dans l'état actuel de nos connaissances, elle permet d'affirmer que le sujet vacciné a absorbé et retenu un nombre de bacilles suffisant. Seule elle permet de fixer une limite précise à la durée de l'isolement de l'enfant. L'isolement du vacciné provenant d'un milieu bacillifère ou simplement suspect est une mesure de toute première importance, qui, selon lui, doit être observée rigoureusement si l'on ne veut pas s'exposer à rendre la vaccination illusoire et par là même discréditer ce mode de prémunition ; *cette séparation de l'enfant du milieu bacillaire doit durer tant que l'enfant n'a pas acquis une réaction tuberculinique positive.* Enfin, pour le même auteur, la disparition de l'allergie est une indication précieuse pour fixer la nécessité de la revaccination, dont la date est variable selon les vaccinés.

Wallgren (de Göteborg, Suède) (3) est également d'avis que le vacciné doit être séparé de tout risque de contamination tuberculeuse jusqu'à apparition de la sensibilité tuberculinique.

L'état actuel de la vaccination antituberculeuse et les problèmes qu'elle soulève sont parfaitement mis au point dans deux thèses récentes dont la lecture s'impose : celle de Robert Liège, faite sous la direction du professeur Nobécourt, et qui relate les faits observés à la clinique médicale de l'hôpital des Enfants-Malades, et celle de R. Chaussinand, écrite sous l'inspiration du professeur Rohmer, de Strasbourg, et qui, aux résultats observés dans 27 pays, ajoute des recherches personnelles extrêmement intéressantes et une bonne bibliographie.

Chrysothérapie. — Entre l'enthousiasme du début et l'abandon total, attitudes également injustes, certains auteurs pensent que la chrysothérapie mérite une place intermédiaire dans la théra-

(1) CHAUSSINAND, *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1930, p. 450, et juillet 1930, p. 71. — A. CALMETTE, *Presse médicale*, 26 juillet 1930. — J. PARISOT et SALEUR, *Presse médicale*, 29 janvier 1930. — SAENZ, *Soc. biologie*, 14 déc. 1929. — WESTERGAARD, *Presse médicale*, 26 avril 1930, Congrès d'Oslo.

(2) CALMETTE, *Presse médicale*, 26 juillet 1930.

(3) A. WALLGREN, *Annales de l'Institut Pasteur*, XLIII, juin 1929, p. 799 ; *Revue fr. pédiatrie*, n° 6, 1929. — CHAUSSINAND, *Annales Institut Pasteur*, XLIV, avril 1930, p. 450. — CHAUSSINAND, Thèse de Strasbourg, 1930. — R. LIÈGE, Thèse de Paris, 1930.

peutique antituberculeuse. Tous lui refusent une action véritablement spécifique. Ameuille et Klotz (1) estiment que le traitement par les sels d'or peut donner des résultats, si l'on emploie des doses fortes. Léon Bernard se félicite de succès obtenus dans certains cas, tels les arrêts de poussées évolutives, mais croit que les doses fortes ne sont pas sans danger. Rist est moins optimiste et demande surtout qu'on précise les indications des sels d'or, pour éviter leur emploi sans discrimination. M. Villaret, avec Justin Besançon et Cachera, montre l'influence néfaste de la chrysothérapie dans le traitement des tuberculeux diabétiques, l'extension du processus tuberculeux amenant une aggravation du diabète.

F. Cardis et A. Malinsky (de Leysin) présentent une étude d'ensemble des résultats et indications de la chrysothérapie d'après 333 cures chez 250 malades. Les résultats les plus nets sont obtenus sur les températures moyennes et l'expectoration. Les sels d'or sont capables de déclencher une entérite tuberculeuse jusque-là latente. Les indications sont les malades subfébriles, les hautes températures constituant une contre-indication. L'efficacité est d'autre part plus grande sur les lésions remontant à moins de deux ans. Bien souvent l'action des sels d'or est transitoire et parfois même s'épuise avant la fin de la cure ; elle est également variable chez le même malade et, par conséquent, difficilement prévisible. Bien d'autres travaux publiés concluent également de manière prudente et réservée.

Pneumothorax artificiel. — Pour Cardis et Mattei (2) il est justifié, en présence d'une tuberculose pulmonaire unilatérale, d'attendre en *expectative armée*, avant de recourir à la collapsothérapie, que le malade montre sa tendance évolutive ou régressive. Les adhérences ne sont pas plus nombreuses après un délai d'observation de six mois ; leur présence dépend surtout de la localisation plus ou moins proche de la plèvre des lésions tuberculeuses. Pour eux, c'est en milieu sanatorial que l'intervention a ses plus grandes chances de succès.

Armand-Delille, J. Vibert et Jean Bertrand exposent les résultats éloignés obtenus par l'application méthodique du pneumothorax thérapeutique dans la tuberculose de l'*enfant*. Leur statistique porte sur 30 cas datant de cinq à sept ans, suivis à l'hôpital avec le triple contrôle clinique, radiologique et bactériologique. Ils ont obtenu 23 guérisons avec augmentation considérable du poids, disparition des ombres radiologiques, et reprise de la vie normale. Trois sujets ont dû subir un pneumothorax du côté opposé et il y a eu 4 morts. Ils concluent que cette méthode permet d'obtenir la guérison de 70 p. 100 des cas de tuberculose pulmonaire ouverte de l'enfant et insistent sur la nécessité d'un diagnostic précoce.

Avec M[lle] Wolff, Armand-Delille apporte également les résultats de 24 observations de tuberculose pulmonaire de l'enfant traitée par le pneumothorax artificiel bilatéral. Ils ont obtenu 10 bons résultats, dont 4 datent de trois et quatre ans ; 6 résultats assez bons, 1 mauvais et 7 décès dont 3 par perforation pulmonaire. Ils insistent sur les dangers de cette dernière complication et sur la fréquence de la symphyse. Ils estiment toutefois que, dans leur ensemble, les résultats de la collapsothérapie bilatérale sont encourageants.

La *technique* subit de jour en jour des perfectionnements. La pression veineuse mesurée au cours du traitement donne des renseignements utiles, sur lesquels insiste P. Grellety-Bosviel (3). Plus suggestive que celle de la pression artérielle, la mesure de la pression veineuse permet de dépister précocement une compression cardiaque insoupçonnée, qu'on évitera facilement en espaçant les insufflations, en diminuant les pressions ; elle donne des renseignements exacts sur la façon dont le cœur supporte le collapsus pulmonaire, uni ou bilatéral.

Roger Amsler et Lenfantin étudient les *réactions fébriles de remplissage* à l'occasion des ré-insufflations d'entretien du pneumothorax artificiel. Il s'agit de phénomènes rares, qu'ils ont mis en relief dès avril 1928, et qui sont importants à connaître.

M. P. Coulaud expose les résultats de 50 *sections de brides* selon la méthode de Jacobæus, et insiste sur la bénignité de cette intervention qui permet de ramener dans la catégorie des tuberculeux curables des sujets voués à une mort certaine.

P. Brissaud apporte également une série de 50 cas suivis dans le service du D[r] Rist à Laennec (25 succès, 25 échecs) et montre le parti qu'on peut tirer de cette méthode lorsqu'elle est nettement indiquée.

Maurer (de Davos) insiste sur le fait que les brides peuvent contenir du tissu pulmonaire, ce qui explique la facilité de l'infection endogène ; il recommande de décoller les brides de la paroi plutôt que de les sectionner.

Les *accidents nerveux* du pneumothorax ont été l'objet d'une étude expérimentale minutieuse de E. Leuret et Caussimon.

Les diverses théories du *pneumothorax électif* (*selective collapse*) sont analysés à nouveau par Bernou.

MM. Léon Bernard, J. Valtis et F. Triboulet opposent à l'amaigrissement de début du pneumothorax artificiel, phénomène presque constant, mais transitoire, l'*amaigrissement* ou l'absence de reprise de

(1) AMEUILLE et KLOTZ, *Soc. méd. hôp.*, 28 novembre 1930. Discussion : LÉON BERNARD, RIST, VILLARET, etc. (*Presse méd.*, 12 février 1930). — CARDIS et MALINSKY, *Journal médical de Leysin*, n[os] 9 et 10, sept. et oct. 1930.

(2) CARDIS et MATTEI, *Rev. tub.*, n° 5, p. 537. — ARMAND-DELILLE, etc., *Ac. méd.*, 3 juin 1930. — ARMAND-DELILLE et M[lle] WOLFF, *Soc. pédiatrie*, 29 avril 1930.

(3) P. GRELLETY-BOSVIEL, *Presse médicale*, 16 août 1930. — R. AMSLER et LENFANTIN, *Presse médicale*, 25 janvier 1930. — COULAUD, BRISSAUD, MAURER, *Soc. Et. sc. tub.*, 8 février 1930. — LEURET et CAUSSIMON, *Rev. tuberculose*, mars 1930, p. 263-299. — BERNOU, *Revue tuberculose*, n° 6, p. 623.

poids persistant pendant toute la durée de la cure qu'ils ont constaté chez 5 malades dont ils rapportent les observations. Aucune autre raison que le collapsus pulmonaire ne pouvait être invoquée pour expliquer l'anomalie de la courbe pondérale, et la reprise du poids après cessation des insufflations a paru confirmer cette interprétation du phénomène.

Cet amaigrissement est en principe indépendant de tout trouble digestif. Dans un autre ordre de faits, on peut, au cours du pneumothorax, observer des *troubles digestifs*, que Bonafé et Mollard viennent d'étudier.

Si on met à part les faits qui résultent non du pneumothorax, mais de l'évolution des lésions tuberculeuses, il reste à distinguer, selon eux, des troubles digestifs gastriques liés souvent à l'aérophagie ou à l'hypotonie du diaphragme gauche, des troubles intestinaux avec diarrhée, des troubles vésiculaires ; enfin des troubles généraux, un syndrome d'amaigrissement passager qu'on ne peut expliquer par un trouble momentané de la fonction interne du poumon.

Comment agit le *pneumothorax hémostatique* ? Telle est la question que se sont posée P. Courmont et P.-F. Fraissard. Le pneumothorax est un moyen élégant d'arrêter rapidement les grandes hémoptysies ; son efficacité est confirmée généralement. Les plus grandes incertitudes règnent cependant sur le mécanisme de son action. Il ne semble pas qu'il agisse en produisant l'ischémie totale du poumon, comme on le croyait, mais en diminuant seulement la circulation pulmonaire, en favorisant la coagulation au niveau du point qui saigne. Il doit être associé aux divers procédés thérapeutiques qui accélèrent la coagulation sanguine (1).

R. Burnand étudie une complication rare : le *pneumothorax insatiable*, à capacité d'absorption anormale et nécessitant de fréquentes réinsufflations.

Au cours du traitement par le pneumothorax artificiel, on peut voir survenir des *poussées évolutives tuberculeuses dans le moignon pulmonaire collabé*. Tantôt le collapsus est imparfait (bride, lésion indurée peu compressible) et la persistance de la poussée évolutive s'explique. Tantôt les phénomènes sont plus paradoxaux, et c'est dans un poumon bien collabé qu'on voit survenir la poussée. Ces faits font l'objet de la thèse récente de F. Bouessée (2). La poussée se traduit par la reprise de la fièvre, le fléchissement de l'état général, le retour de l'augmentation de la toux et de l'expectoration, avec réapparition ou augmentation des bacilles dans les crachats. Assez fréquemment l'évolution pulmonaire est accompagnée d'une réaction pleurale liquidienne. Radiologiquement, la poussée se manifeste par un obscurcissement plus marqué ou plus étendu du moignon, ou par l'apparition d'une zone d'opacité nouvelle ; ou par la réouverture ou la formation de cavités ; parfois la preuve radiologique n'est pas évidente ou se trouve retardée. Même après décollement pleural complet, l'efficacité du collapsus peut être compromise par la laxité exagérée de la plèvre, par la trop grande mobilité du médiastin, ou au contraire par la rigidité pleurale. La nature même de la lésion pulmonaire peut être empêchante : processus de pneumonie caséeuse difficile à enrayer, tuberculose fibreuse ancienne. Très fréquemment l'inefficacité du pneumothorax résulte de l'irrétractilité du tissu malade ou de l'existence d'une coque fibreuse encapsulant une ou plusieurs cavités. Dans le pneumothorax existant depuis deux ans au moins, Bouessée n'a pas rencontré de ces poussées évolutives nouvelles, cette constatation est capitale et permet de juger de la valeur de cette méthode thérapeutique. Au cours du pneumothorax bilatéral, ces poussées sont malheureusement plus fréquentes.

P. Garcin (de Lyon) étudie les résultats du pneumothorax à l'aide de 135 cas ; il discute les éléments de pronostic et conclut que le clinicien ne doit pas abandonner volontairement un pneumothorax, même au bout d'un grand nombre d'années, mais continuer les insufflations tant qu'elles sont possibles, parce que la guérison anatomique complète des lésions tuberculeuses, si tant est qu'elle existe doit être très longue à obtenir.

Krusella et Mattill (3) présentent une étude du *pneumothorax bilatéral simultané* basée sur 28 observations. C'est encore un procédé sûr, mais les précautions les plus grandes devront être prises, surtout au début. Pendant les premières insufflations, le repos strict au lit sera exigé ; le malade serait soumis au contrôle fréquent de la radioscopie et de la radiographie. On n'insufflera pas les deux côtés le même jour. Les résultats, dans ces conditions, sont encourageants. L'avenir éloigné des malades ainsi traités demeure évidemment problématique, mais après plusieurs mois de traitement, ils sont vivants et bien portants en majorité, tandis que le pronostic avant l'institution de leur pneumothorax était des plus sévère pour eux. Les conclusions de Dunner et Spiro, de Gabe, de Boehm et Puhr, sont non moins favorables.

A. Roubier (de Lyon), avec Doubrow et H. Guyon étudie les résultats anatomiques et histologiques du pneumothorax artificiel chez les tuberculeux pulmonaires. Même quand la compression est parfaite, les cavernes restent ordinairement béantes. Les lésions dominantes sont des lésions de sclérose et de vascularite.

(1) Léon Bernard, Valtis, *Soc. Et. sc. tub.*, 12 avril 1930. — Bonafé et Mollard, *Presse médicale*, 20 septembre 1930. — P. Courmont et Fraissard, *J. méd. de Lyon*, 20 octobre 1930. — R. Burnand, *Revue de la tub.*, mars 1930, p. 300-304.

(2) F. Bouessée, Thèse Paris, 1930. — P. Garcin, Thèse de Lyon, 1930.

(3) Krusella et Mattill, *The Am. Rev. of. tub.*, XVI, n° 6, décembre 1927, p. 665-669. — Dunner et Spiro, *Zeitsch. f. Tuberk.*, LIII, 5, 1929, p. 431-437. — E. Gabe, *Zeitsch. f. Tuberk.*, LIV, 3, 1929, p. 193-197. — H. Guyon, Thèse de Lyon, 1929. — Roubier et Doubrow, *Revue de tuberculose*, n° 4, août 1929.

Oléothorax. — L'oléothorax garde une place à côté du pneumothorax et ses indications et sa technique se précisent. La thèse de Julien-Ch. Marie est une mise au point excellente de cette question et le lecteur y trouvera tout ce qu'il faut savoir sur la technique, l'instrumentation, les indications (oléothorax compressif, antisymphysaire, désinfectant) et les résultats (1).

Chez l'enfant, Armand-Delille et Giroux exposent les résultats excellents que leur a donnés la pratique de l'*oléothorax* antisymphysaire. Lorsque, au cours du pneumothorax thérapeutique, il y a tendance à l'accolement pleural, ils recommandent de ne pas injecter des doses massives, mais de faire, à l'occasion de chaque insufflation répétée tous les huit jours, une injection d'abord de 15, puis de 20, 30 et même 50 centimètres cubes de paraffine pure. Ainsi, ils ont pu empêcher la symphyse précoce et continuer le peumothorax jusqu'à guérison.

Le traitement chirurgical. — Les communications sur la thoracoplastie extrapleurale au Congrès d'Oslo n'ont fait que confirmer les conclusions classiques en France. Presque tous les auteurs admettent que la méthode ne peut s'appliquer aux formes exsudatives très évolutives ; il faut une forme unilatérale, fibro-caséeuse, à tendance spontanément rétractile, le collapsus par le pneumothorax étant impossible par suite de la présence d'adhérences larges. Par contre, les opinions sont encore différentes sur l'anesthésie, et sur la technique en un ou plusieurs temps successifs. Il semble qu'on évolue vers des opérations partielles peu shockantes, et successives. Quoi qu'il en soit, les résultats favorables de la thoracoplastie sont manifestes. Sauerbruch, sur 1 200 opérations, a obtenu 40 p. 100 de guérisons, ce pourcentage atteignant 75 à 80 p. 100 chez les malades à localisation strictement unilatérale. Bull, sur 401 opérés, apporte un pourcentage analogue (35 à 45 p. 100).

L'apicolyse avec plombage paraffiné, dont la paternité revient à Tuffier (1891) a été l'objet d'une étude de Dumarest et Rougy (2), qui décrivent la technique d'après une enquête poursuivie à Szeged (Hongrie) dans le service de Kovats, et en montrent tout l'intérêt. Ils ont l'impression que cette méthode, née en France, a été injustement délaissée dans notre pays.

Le traitement des *pleurésies purulentes tuberculeuses* reste un problème délicat. Nous avons mentionné plus haut la monographie de Dumarest, Guilleminet et Rougy. A. Pissavy a récemment tenté de même de faire le bilan des acquisitions récentes à ce sujet, et de fixer la valeur respective des diverses méthodes proposées : ponctions, oléothorax, pleurotomie, thoracoplastie.

(1) JULIEN-CH. MARIE, L'oléothorax, Thèse de Paris, 1930. — ARMAND-DELILLE et GIROUX, *Soc. pédiatrie*, 29 avril 1930.

(2) DUMAREST et ROUGY, *Presse méd.*, 8 février 1930. — PISSAVY, *Presse médicale*, 6 août 1930.

LA VALEUR COMPARÉE DES RÉACTIONS DE MANTOUX ET DE PIRQUET CHEZ LE NOURRISSON

PAR MM.

Léon BERNARD
Professeur de clinique de la tuberculose à la faculté de médecine de Paris.

et

Maurice LAMY
Chef de clinique à la faculté de médecine de Paris.

Il serait oiseux d'insister aujourd'hui sur les immenses services que Clemens Pirquet a rendus à la science et aux médecins, et plus particulièrement aux pédiatres, quand, en 1903, il a fait connaître sa méthode de la cuti-réaction à la tuberculine.

Quelques années plus tard, en 1908, Ch. Mantoux proposait, on le sait, une technique un peu différente : celle de l'injection intradermique. La généralisation de ces deux méthodes, le crédit qui leur est universellement accordé par les biologistes et les médecins témoignent suffisamment de leur valeur.

Néanmoins, à deux reprises, devant la Société de pédiatrie de Paris, le professeur Taillens (3), de Lausanne, a soutenu que les injections intradermiques de tuberculine étaient susceptibles de donner des réactions trompeuses. S'appuyant sur les résultats fournis par une statistique assez étendue, le professeur Taillens note une discordance fréquente entre les cuti et les intradermo-réactions, celles-ci, en particulier chez les sujets très jeunes, étant beaucoup plus souvent que celles-là positives: 17 p. 100 au lieu de 3,9 p. 100 au-dessous de six mois, 34 p. 100 au lieu de 20 p. 100 entre six mois et un an, 39 p. 100 au lieu de 23 p. 100 entre un et deux ans. Chez des sujets plus âgés, l'écart disparaîtrait ou même la proportion serait renversée.

Le professeur Taillens pense que l'injection intradermique de tuberculine est capable de déterminer une réaction positive chez un individu vierge de toute contamination tuberculeuse. Il admet aussi, sans preuve convaincante il est vrai, que la répétition des injections intradermiques serait susceptible de sensibiliser l'organisme au point de provoquer l'apparition de réactions allergiques, en dehors de l'intervention du bacille de Koch.

Au demeurant, la méthode comporterait deux autres inconvénients : la difficulté de la technique et le risque de l'escarrification locale.

(3) TAILLENS, A propos des cuti-réactions à la tuberculine (*Société de pédiatrie*, 18 juin 1929. Disc. : MM. COMBY, WEILL-HALLÉ, ROBERT DEBRÉ). — TAILLENS, Sur la cuti-réaction à la tuberculine (*Société de pédiatrie*, 20 mai 1930. Discussion : MM. COMBY, WEILL-HALLÉ, ROBERT DEBRÉ).

Dans une note publiée devant la Société de pédiatrie, en juin 1929 (1), nous avons montré déjà combien ces reproches nous paraissaient injustifiés : les faits que nous rapportions à cette époque — et qui s'avéraient en parfait désaccord avec les statistiques du professeur Taillens — établissaient au contraire la fidélité de la réaction de Mantoux.

Depuis cette date, nous avons poursuivi l'étude comparée des méthodes de Pirquet et de Mantoux. Ce sont les résultats de notre expérience que nous consignons ici.

Entre le 1er octobre 1928 et le 1er novembre 1930, nous avons pratiqué concurremment l'épreuve de Pirquet et celle de Mantoux chez les nourrissons hospitalisés dans le service de la Clinique, à la crèche de l'hôpital Laennec. Ces jeunes enfants, dont l'âge varie entre quelques semaines et celui de deux ans, ont vécu au contact de parents tuberculeux. Séparés du contaminateur, ils sont placés sous notre observation pendant six à huit semaines.

Nous défalquons de cette statistique un certain nombre d'observations dont la durée a été insuffisante, les enfants ayant été repris au bout de quelques jours, contre notre gré, par leurs parents et ayant échappé de ce fait à notre contrôle.

Nous ne faisons pas état non plus de quelques observations où la mort est survenue au bout de quelques jours avant que nous ayions pu répéter les réactions.

Le nombre des enfants qui ont pu être examinés et suivis par nous d'une façon rigoureuse est de 200. La technique que nous avons utilisée a été la suivante :

Le jour de l'entrée de l'enfant, nous pratiquons une cuti-réaction. Si celle-ci est négative, nous injectons dans le derme 1/10 de milligramme de tuberculine brute (0cc,1 d'une dilution au millième). Si cette nouvelle épreuve est négative, nous injectons, sept jours plus tard, 1 milligramme de tuberculine (0cc,1 d'une dilution au centième). En même temps que l'injection intradermique de tuberculine, nous pratiquons chez tous les enfants, à titre de contrôle, une cuti-réaction.

Sur les 200 nourrissons dont il s'agit, 85 sont entrés à la crèche avec une cuti-réaction négative, et chez eux la répétition hebdomadaire de la réaction (cuti-réaction, intradermo-réaction avec 1/10 de milligramme, enfin intradermo-réaction avec 1 milligramme) a toujours fourni un résultat négatif.

(1) La valeur de l'intradermo-réaction tuberculinique (*Société de pédiatrie*, 18 juin 1929).

Chez tous ces enfants, les réactions de Pirquet et de Mantoux ont toujours été rigoureusement parallèles, sans aucune discordance. Il s'agit d'enfants ayant échappé à la contamination tuberculeuse.

Quatre-vingt-dix-huit nourrissons présentaient lors de leur entrée à la crèche une cuti-réaction nettement positive. De parti pris, nous avons évité chez eux la répétition des cuti-réactions et aussi, par crainte des réactions nécrotiques, celle des injections intradermiques de tuberculine. Cependant, nous avons chez quelques-uns, et à titre de contrôle, répété les cuti-réactions qui sont toujours demeurées positives dans tous les cas. Nous avons aussi pratiqué, chez une cinquantaine d'entre eux, parallèlement les réactions de Pirquet et de Mantoux et constaté toujours un rigoureux parallélisme. Nous avons toujours observé une notable différence dans l'intensité de la réaction, celle de Mantoux (0gr,0001, étant toujours nettement plus forte.

Dans un troisième groupe se placent les nourrissons, au nombre de 17, entrés à la crèche en période antéallergique et chez lesquels nous avons vu sous nos yeux les réactions tuberculiniques, d'abord négatives, devenir ensuite positives. En utilisant notre technique habituelle, nous avons observé les résultats suivants :

Chez 12 de ces nourrissons, la réaction de Pirquet et celle de Mantoux sont devenues positives simultanément ; chez 5 autres, nous avons constaté un retard dans l'apparition de la cuti-réaction par rapport à celle de l'intradermo-réaction.

Dans un premier cas ce retard était de sept jours; dans un deuxième cas, de neuf jours; dans un troisième cas, de vingt et un jours; dans un quatrième cas, de vingt-sept jours; dans un cinquième cas, de trente jours.

Là encore nous avons observé des variations dans l'intensité de la réaction cutanée, celle que provoque l'injection intradermique étant toujours nettement plus forte que celle qui résulte d'un simple dépôt de tuberculine à la surface d'une scarification cutanée. Finalement, aucune discordance n'a été constatée.

Quant à l'augmentation de la dose de tuberculine injectée, elle n'a pas modifié les résultats. Aucun des enfants ayant réagi négativement à la dose de 1/10 de milligramme n'a donné une réponse positive après une injection de 1 milligramme.

Ces observations permettent de répondre aux critiques qui récemment ont été adressées à la méthode de Mantoux et que, rappelons-le, on peut grouper sous quatre chefs :

1° Provocation de réactions faussement positives ;

2° Sensibilisation artificielle à la tuberculine ;

3° Difficultés techniques ;

4° Danger d'escarre locale.

1° Dans aucun cas, nous n'avons observé une réaction de Mantoux d'apparence illégitime, c'est-à-dire contrastant avec une réaction de Pirquet négative. Au contraire, nous avons constaté un parallélisme rigoureux de 100 p. 100 des cas (85 réactions de Pirquet négatives, 85 réactions de Mantoux négatives). L'autopsie de six nourrissons dont la cuti et l'intradermo-réaction étaient demeurées négatives a révélé une absence constante de lésions tuberculeuses. Ici, nous sommes en complet accord avec la quasi-totalité des observateurs. Les différences que signalent certains paraissent bien devoir s'expliquer par des erreurs de lecture. On sait que toute injection intradermique est susceptible de s'accompagner d'une réaction traumatique minime, d'une petite papule de 2 ou 3 millimètres de diamètre bien différente pour un œil exercé d'une réaction légitime. L'un de nous, étudiant avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet (1) la réaction de Dick, a déjà signalé cette cause d'erreur, au reste facilement dépistée. Dans un travail récent sur l'intradermo-réaction (2), MM. Robert Debré et E. Cofino ont montré les caractères de cette réaction traumatique et la facilité de son identification. Au surplus, l'éventuelle disparition de cette réaction prétendue positive vient appuyer notre interprétation. « Après avoir suivi les enfants non pendant seulement des semaines, mais bien des mois et même des années, j'ai vu, écrit le professeur Taillens, le Pirquet rester négatif et bien souvent le Mantoux le devenir aussi. » Une telle négativation ne s'observe pas quand il s'agit d'une réaction authentique : la persistance indéfinie de l'état allergique chez l'homme, hors certaines « anergies » temporaires, est un fait qui ne saurait être sérieusement contesté.

2° La sensibilisation de l'organisme par la répétition des injections intradermiques de tuberculine est purement hypothétique. Jamais nous ne l'avons observée. MM. Robert Debré, Paraf et Dautrebande (3), étudiant il y a quelques années dans le service de l'un de nous la méthode des cuti-réactions en série, avaient noté déjà l'absence de cette sensibilisation. Chez 85 enfants ayant subi pendant six à huit semaines et quelquefois plus longtemps une injection hebdomadaire de tuberculine, les réactions sont toujours demeurées négatives. Chez 17 autres nourrissons, l'apparition d'une intradermo-réaction fut accompagnée des signes souvent discrets, quelquefois manifestes, d'une poussée initiale de tuberculose et toujours escortée ou suivie de celle d'une cuti-réaction positive. Au surplus, quatorze autopsies nous ont permis de vérifier que tous les enfants qui avaient réagi à la tuberculine (cuti et intradermo-réactions positives) étaient porteurs d'un foyer tuberculeux.

3° Nous ne parlons que pour mémoire des difficultés d'ordre technique qui ont été invoquées. L'injection intradermique est parfaitement réalisable chez les enfants les plus jeunes. A condition d'employer un matériel convenable, c'est-à-dire d'utiliser des aiguilles très fines et une seringue bien graduée, à piston coloré, l'opération ne donne lieu à aucune difficulté sérieuse. La lecture des résultats est facile, à condition d'éviter une confusion assez grossière avec la papule traumatique que la piqûre de l'aiguille et l'injection intradermique de liquide provoquent chez certains sujets.

4° Le risque d'escarre, de nécrose est parfaitement négligeable lui aussi. Jamais nous n'avons observé d'ulcération. Il suffit, pour se mettre à l'abri de tout incident, de faire une cuti-réaction préalable et d'éviter de pratiquer une injection intradermique de tuberculine — au reste parfaitement inutile — chez un sujet qui réagit très fortement à l'épreuve de Pirquet.

Au total, notre expérience personnelle nous permet d'affirmer que la méthode de Mantoux ne mérite aucune des critiques qui récemment lui ont été adressées : elle ne fournit jamais de renseignement fallacieux, ne sensibilise pas artificiellement l'organisme, enfin elle représente un procédé des plus simples et qui ne fait courir au patient aucun risque, si minime qu'il soit.

Mais si la valeur des deux méthodes est incontestable et le parallélisme de leurs résultats frappant, chacune d'elles comporte des indications particulières. L'avantage essentiel de la cuti-réaction réside dans l'extrême simplicité de la technique. Il est formellement indiqué de l'employer avant toute injection intradermique de tuberculine chez un sujet dont on ignore l'intensité des réactions allergiques.

Les principaux avantages de l'intradermo-

(1) ROBERT DEBRÉ, MAURICE LAMY et HENRI BONNET, La réaction de Dick et la scarlatine (*Annales de médecine*, t. XXIII, n° 1, janvier 1928).

(2) ROBERT DEBRÉ et E. COFINO Sur la sensibilité à la tuberculine des enfants ayant ingéré du vaccin BCG (*Société de pédiatrie*, 18 juin 1929).

(3) ROBERT DEBRÉ, PARAF et DAUTREBANDE, La période anté-allergique de la tuberculose. Étude critique de la méthode des cuti-réactions en série (*Annales de médecine*, 1921, t. I, n° 6, p. 443).

réaction sont les suivants : sensibilité plus grande facilitant l'interprétation d'une cuti-réaction douteuse, possibilité d'un dosage précis, révélation quelquefois plus précoce du foyer tuberculeux initial.

Cette plus grande sensibilité de l'intradermo-réaction est particulièrement précieuse pour les recherches des réactions allergiques consécutives à la prémunition par le BCG. On sait en effet que celles-ci sont inconstantes, apparaissent après des délais variables, et sont fréquemment légères : il y a donc intérêt, en pareil cas, à posséder et utiliser le mode d'exploration le plus sensible et le plus précis, dans l'espèce le procédé de Mantoux. MM. Robert Debré et Cofino (1) ont bien montré les services que rend en pareil cas l'intradermo-réaction.

L'emploi presque universel des injections intradermiques, la valeur qui leur est généralement reconnue, le crédit que Pirquet lui-même leur accordait, pouvaient faire considérer comme superflu un plaidoyer en leur faveur. Mais nous avons tenu à vérifier le parallélisme de la réaction de Pirquet et de celle de Mantoux, parallélisme que nous pouvons une fois de plus, à la suite de nos recherches, affirmer sous la réserve d'une plus grande sensibilité de l'intradermo-réaction.

(*Clinique de la tuberculose de la Faculté de médecine.*)

TECHNIQUE ET INDICATIONS DE LA VACCINATION AU BCG PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

PAR

B. WEILL-HALLÉ

La Conférence internationale de la tuberculose réunie à Oslo en août dernier a donné lieu à une éclatante confirmation des résultats énoncés par le professeur Calmette et ses collaborateurs sur l'innocuité et l'efficacité de la vaccination contre la tuberculose (2).

A l'heure présente l'hostilité instinctive, sinon irraisonnée, de la plupart des opposants s'est transformée soit en accord parfait, soit en neutralité bienveillante.

Et la discussion se poursuit entre partisans du BCG sur des points de détail, et notamment sur les meilleures techniques de vaccination et sur les indications qu'elles comportent.

(1) ROBERT DEBRÉ et E. COFINO, *loc. cit.*

(2) *Presse médicale*, n° 46, 1928.

On a souvent formulé les règles de la vaccination par voie digestive et noté sa facilité, son innocuité, son efficacité chez l'enfant nouveau-né. Méthode simple, elle est à la portée de tous et fréquemment, sur l'indication médicale, sages-femmes ou infirmières ont l'occasion de faire absorber la triple dose de BCG dans les dix premiers jours de la vie.

Mais d'aucuns considèrent ce mode de vaccination, à plus ou moins juste titre, comme dépourvu d'efficacité constante, parce qu'il ne provoque pas toujours une allergie facile à mettre en évidence.

En outre, l'ingestion vaccinale n'est plus aussi défendable, passé les dix premiers jours, et alors que la muqueuse intestinale a pris son caractère définitif, et est devenue moins perméable.

Aussi, comme nous l'avions prévu dès notre première communication à la Société médicale des hôpitaux en 1925, la technique de la vaccination par le BCG a-t-elle dû se modifier et s'adapter aux diverses circonstances.

Depuis 1924, nous avons tenté, d'accord avec le professeur Calmette, d'utiliser la voie parentérale pour faire pénétrer avec toute certitude le BCG dans l'organisme.

Ce sont les détails de cette technique, ainsi que ses indications, que nous exposerons ici.

La vaccination parentérale peut être pratiquée dans le tissu cellulaire sous-cutané ; c'est le mode que nous avons adopté dès 1924, et c'est à cette forme de vaccination que nous recourons le plus souvent.

Certains auteurs (Wallgren) (3) ont préconisé l'insertion du vaccin dans l'épaisseur même de la peau (vaccination intradermique). Enfin nous avons tenté comme Rohmer et Chaussinand (4) d'utiliser la voie intramusculaire.

Chacune de ces méthodes mérite d'être étudiée au point de vue de l'innocuité plus ou moins grande des réactions locales qu'elle provoque, comme à celui de la précocité d'apparition des transformations allergiques.

L'étude de la vaccination sous-cutanée nous donnera l'occasion d'aborder chacun de ces points. Elle comporte en premier lieu la précision de la dose de vaccin à injecter.

Après de nombreux essais de vaccination avec des doses oscillant entre 2 milligrammes et un centième de milligramme, nous avions considéré que l'optimum était au voisinage du quarantième de milligramme. A l'heure présente, le laboratoire du professeur Calmette fournit au médecin, pour l'usage parentéral, des ampoules contenant

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 6, 1929.

(4) Thèse de Strasbourg, 1920.

2 centimètres cubes d'une émulsion vaccinale correspondant à un centième de milligramme par centimètre cube ; l'injection du contenu intégral sera donc d'un cinquantième de milligramme de bacilles essorés, soit environ 80 000 bacilles.

L'expérience montre que l'injection de doses fortes, soit supérieures à un vingtième de milligramme, provoque généralement au bout d'un mois environ l'apparition d'un nodule qui rougit peu à peu, s'abcède, se fistulise souvent, donnant issue à un liquide d'abord épais et crémeux, puis filant et limpide. La fistule se tarit et se cicatrise en un temps variant de quelques jours à quelques mois. Les réactions ganglionnaires des groupes correspondants sont très inconstantes et constituent plutôt l'exception quand la petite plaie est protégée.

La cicatrice est en tout cas au bout de quelques mois réduite à une tache blanchâtre plus ou moins déprimée et bien plus facile à dissimuler qu'une cicatrice de vaccination jennérienne.

L'apparition et l'intensité des réactions locales, qui varient entre un très minime nodule souscutané presque imperceptible et l'abcédation décrite plus haut, dépendent de plusieurs facteurs : 1° la *dose vaccinale* qu'il vaut mieux réduire, ainsi que nous l'avons dit, à un cinquantième de milligramme environ ; 2° un *susceptibilité individuelle*, d'appréciation incertaine, et 3° enfin le *siège* même de la vaccination.

Nous avons insisté à Oslo sur la prédilection que nous accordons à la région dorso-axillaire, région éloignée en général de toute souillure comme de l'atteinte possible des doigts du sujet, région où la peau est suffisamment souple et assez mobile sur le plan musculaire, assez riche en tissu cellulaire. Dans cette région, l'inflammation consécutive à l'insertion microbienne se réduit souvent à peu de chose, un simple nodule transitoire. Que si le nodule se ramollit, l'abcédation et l'ouverture à la peau sont loin d'être fatales ; nous avons vu certaines de ces collections, restant d'ailleurs toujours indolores, subsister plusieurs mois et se résorber peu à peu.

D'où l'indication formelle de ne pas ponctionner ces abcès et de les laisser évoluer jusqu'à amincir la peau et tendre vers la fistulisation spontanée. L'application éventuelle de rayons ultra-violets réduira encore le nombre de ces fistules ou accélérera leur occlusion.

Certains auteurs (Schick et Kerestzuri) (1) ont pratiqué l'injection sous le derme de la région fessière ; d'autres, au niveau de la cuisse.

(1) Communication à la Conférence d'Oslo, août 1930.

Nous déconseillons le choix de ces régions fessière ou crurale, plus facilement souillées chez le jeune enfant, et de peau beaucoup plus adhérente aux plans sous-jacents. L'injection sous-cutanée de BCG à ce niveau est presque toujours suivie d'abcédation ouverte.

Nous déconseillons également la vaccination intradermique, qui détermine constamment l'abcédation.

La pratique que nous avons de l'*injection intramusculaire* est encore récente et trop peu étendue pour nous permettre des conclusions définitives. Dans nos cas personnels, l'injection du vaccin à 1 ou 2 centièmes de milligramme nous a paru bien tolérée et n'a pas été suivie d'abcès.

***

L'étude des réactions allergiques doit toujours précéder et suivre la pratique de la vaccination au BCG. Avant la vaccination, elle renseignera sur son utilité. Les sujets qui réagissent avant toute vaccination à l'épreuve tuberculinique ne sauraient être soumis à la vaccination. L'imprégnation déjà réalisée par un bacille virulent, d'origine souvent indéterminée, rend au moins inutile une tentative de vaccination dont l'intérêt même est de précéder toute contamination.

A la suite de la vaccination au BCG, la cutiréaction ou l'intradermo-réaction à la tuberculine, épreuve si facile à utiliser surtout sous le premier mode, nous offre un témoin excellent de l'imprégnation vaccinale.

Il est bon de rechercher cette cuti-réaction un mois, trois mois, six mois après vaccination. On procédera selon la technique originelle, à savoir par scarification cutanée au travers d'une goutte de tuberculine. Dès que la réaction est nettement positive, on pourra espacer les contrôles. Si, au contraire, la cuti-réaction reste négative après vaccination sous-cutanée, il y aura lieu de craindre une faute de technique ou l'usage de vaccin périmé, et il faudra, au bout de six à huit mois, et après une dernière constatation de l'absence d'allergie, procéder à une nouvelle vaccination.

Dans un ou deux cas, il nous a paru que, pour des raisons mal déterminées et sans doute très exceptionnelles, la répétition même de cette vaccination avait laissé le sujet anergique.

Le plus souvent, après vaccination sous-cutanée, la cuti-réaction est positive dans un délai de cinq à six semaines. Et cette réaction ne se modifie pas dans le cours des années ultérieures, souvent

sans doute par l'effet des apports accidentels de bacilles virulents, renforçant peu à peu à cet égard l'action du vaccin.

Chaussinand a posé la question de savoir s'il n'y aurait pas avantage à diviser en deux injections simultanées la dose de vaccin sous-cutané. Il part de ce principe que la dose suffisante pour provoquer l'allergie est mieux tolérée par les tissus si elle est plus diluée. De fait, le titrage actuel des ampoules de l'Institut Pasteur ($0^{mgr},01$ par centimètre cube) nous paraît un peu faible et il y aurait avantage, pour obtenir plus de constance dans la production de l'allergie, à recourir aux doses que nous préconisions de $0^{mgr},025$ par centimètre cube ; et, dans ce cas, si la dose totale contenue dans chaque ampoule était de $0^{mgr},05$, on pourrait, en effet, injecter au niveau de chaque aisselle une demi-dose.

La réaction totale resterait atténuée dans nombre de cas ; la réaction générale, origine de l'allergie, serait plus sûrement obtenue.

La vaccination intramusculaire profonde par injection de un à deux centièmes de milligramme, au point d'élection de la région fessière, est très bien tolérée, mais ces doses ne déterminent qu'une allergie inconstante

A doses plus élevées (5 centièmes à un dixième de milligramme) l'allergie est précoce, mais l'abcédation est à craindre. Pour ce mode de vaccination, la méthode des deux injections simultanées de Chaussinand pourrait être envisagée

En résumé, *la vaccination parentérale se pratiquera, juqu'à plus ample informé, par injection sous-cutanée au niveau de la région dorso-axillaire, du contenu total des ampoules délivrées par l'Institut Pasteur, et correspondant à un cinquantième de milligramme de BCG.*

***

Il convient enfin de préciser les indications de la vaccination sous-cutanée et les conditions de son emploi. Tous les partisans de la méthode admettent volontiers de vacciner les sujets exposés à la contamination ; certains en refusent le bénéfice aux enfants de milieux sains. A notre avis, l'ubiquité du danger tuberculeux dans les pays à population dense, dans nos grandes cités, justifie la généralisation de la vaccination.

Si le danger est plus grand, en raison du terrain favorable et de la graine toute proche, dans les familles contaminées, bien des exemples démontrent la gravité, dans un milieu apparemment sain, de l'apport du contage accidentel si souvent impossible à prévoir : ce sont les petits ou grands enfants contaminés par aïeuls ou domestiques, ou à la faveur d'un séjour dans une chambre d'hôtel antérieurement infectée ; ce sont plus tard les étudiants en médecine, les infirmières, les apprentis, issus de régions saines et transportés dans le milieu dangereux ou suspect, salles d'hôpital, ateliers, Bien des faits justifient l'extension aux milieux sains de la méthode systématique de prophylaxie vaccinale.

Il convient donc de favoriser la généralisation de la vaccination sous-cutanée qui s'imposera peu à peu et finira par gagner la conviction de tous. Dès maintenant, il faut profiter des moindres indications pour la proposer dès après la naissance, comme primo-vaccination ou, chez les nourrissons vaccinés par ingestion, comme revaccination.

Chez le nouveau-né, la vaccination par injection peut sans inconvénient être pratiquée d'emblée.

Plus tard elle sera le seul procédé à mettre en usage.

Les précautions à prendre consistent à s'assurer de la non-contamination préalable. Pour les enfants nés en milieu tuberculeux ou suspects, il importe de les isoler de leur milieu pendant un délai de quatre à cinq semaines avant vaccination. Au cours de cette période, deux ou trois cuti-réactions seront pratiquées à quinze jours d'intervalle. La première justifiera le projet de vaccination. La dernière autorisera l'injection

Après la vaccination, une nouvelle période d'isolement relatif s'impose: la durée, dont le maximum est illimité, en sera au moins de six semaines.

Avec les précautions ainsi indiquées, nous n'avons jamais eu lieu de regretter aucun incident fâcheux et nos vaccinations ont toujours eu des conséquences heureuses.

Aussi pouvons-nous conclure en recommandant la vaccination ou la revaccination par le BCG sous-cutané chez les jeunes enfants ou chez les adolescents en état de non-allergie, vaccination qui s'imposera d'autant plus si le milieu familial ou professionnel peut faire redouter, à plus ou moins brève échéance, le risque d'un contact avec des sujets tuberculeux.

Méthode prophylactique inoffensive, efficace et surtout peu coûteuse, la vaccination au BCG, sous ses diverses modalités, doit compléter l'arsenal antituberculeux, dont il parviendra, dans un avenir plus ou moins éloigné, à restreindre, sinon à supprimer, la lourde charge budgétaire.

L'IMPORTANCE DE LA RECHERCHE DU BACILLE DE KOCH DANS LE CONTENU GASTRIQUE

POUR LE DIAGNOSTIQUE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE CHEZ LES JEUNES ENFANTS

PAR

le Dr P.-F. ARMAND-DELILLE
Médecin de l'hôpital Hérold.

Nous avons publié en 1927, avec le Dr Vibert (1), le résultat de nos travaux sur le diagnostic de la tuberculose pulmonaire des jeunes enfants par la recherche du bacille de Koch dans le contenu gastrique prélevé le matin à jeun, et nous avons montré que c'était un procédé qui permettait, d'une manière précoce, d'affirmer la nature tuberculeuse, soit d'ombres pulmonaires anormales, soit d'une toux catarrhale inexpliquée, alors que les ombres pulmonaires suspectes n'ont pas encore apparu. Nous avions employé la méthode préconisée dès 1898 par H. Meunier (de Pau), qui malheureusement n'était pas assez connue du public médical, ni adoptée par les pédiatres, et nous l'avions perfectionnée en y ajoutant la technique de l'homogénéisation du sédiment suivant la méthode de Bezançon et Philibert. Nous montrions sa simplicité en même temps que sa supériorité sur le procédé de recherche du bacille dans les matières fécales, qui est long, compliqué et, à cause de la quantité de résidus à traiter, ne donne de résultats que lorsque les bacilles sont en abondance, alors que c'est le diagnostic précoce, quand ils sont encore rares, qui importe pour l'application également précoce du traitement.

Nous rappellerons tout d'abord brièvement les principes de notre technique, qui prouve la supériorité qu'elle présente sur les autres modes de recherche bactériologique ; nous exposerons ensuite les divers perfectionnements qui y ont été apportés et les applications déjà nombreuses qui en ont été faites depuis trois ans, ainsi que les conclusions pratiques que l'on peut en tirer.

Le principe de ce mode d'investigation consiste, l'enfant ne sachant pas cracher, à recueillir dans l'estomac les expectorations dégluties, au moment où elles sont le plus abondantes, c'est-à-dire après les secousses de toux du réveil qui suivent le long repos de la nuit pendant lequel les exsudats bacillifères sont restés dans les voies respiratoires. Ce prélèvement doit être fait dès le matin, avant l'ingestion de tout aliment qui diluerait trop les bacilles dans la masse du chyme.

L'extraction se fait au moyen d'un lavage d'estomac par le procédé classique de la sonde gastrique, de dimensions appropriées, reliée par un tube souple à un entonnoir, dans lequel on introduit 100 à 150 centimètres cubes d'eau bicarbonatée à 1 p. 100 que l'on élève à 50 centimètres au-dessus de la tête de l'enfant et que l'on évacue par siphonnage pour la recueillir dans un verre conique.

Ce lavage, dans certains cas, permet de retirer des crachats caractéristiques dans lesquels on peut trouver des bacilles à l'examen direct, par coloration des lames au Ziehl-Nilsen ; c'est la méthode ancienne préconisée par Henri Meunier ; nous lui avons, avec Vibert, apporté un perfectionnement important en pratiquant l'homogénéisation, d'après le procédé de Bezançon et Philibert, avec recherche du bacille dans le sédiment de centrifugation dans sa totalité étalé sur lame.

Il faut tout d'abord centrifuger la totalité du liquide, en employant quatre à cinq tubes. Le sédiment de tous ces tubes est réuni dans une capsule de porcelaine et on y ajoute 30 centimètres cubes d'eau et X gouttes de lessive de soude (qu'on peut remplacer par XII gouttes d'acide sulfurique), On chauffe dix minutes sur un bec Bunsen, sans laisser bouillir, en ajoutant peu à peu 50 centimètres cubes d'eau. On laisse refroidir, puis on ajoute un peu d'alcool à 50°, si la densité dépasse 1 004. Le liquide est alors réparti en trois ou quatre tubes, puis centrifugé pendant trois quarts d'heure. On répartit alors la totalité du culot de chacun de ces tubes sur une lame, sans étaler, on laisse sécher, et on fixe par la chaleur, et on colore. Si on ne rencontre pas de bacilles d'emblée, il faut naturellement examiner la totalité des lames, car les bacilles sont souvent rares et c'est particulièrement dans ces cas que leur démonstration a de l'importance.

Cette méthode pratiquée par nous sur plus de 500 cas a montré la présence du bacille dans une proportion de 100 p. 100 des cas sur les jeunes sujets ayant des signes physiques et radiologiques d'évolution ulcéro-caséeuse, et de 60 p. 100 chez les sujets ayant une image radiographique dont la nature tuberculeuse était probable ; mais également dans quelques cas où ni l'examen physique, ni l'examen radiologique ne permettaient d'affirmer l'existence d'une lésion pulmonaire ouverte.

(1) P.-F. ARMAND-DELILLE et J. VIBERT, Le diagnostic bactériologique de la tuberculose pulmonaire des jeunes enfants par l'examen du contenu gastrique (*Presse médicale*, n° 26, 30 mars 1927).

Dans un certain nombre de nos cas positifs, la vérification par l'inoculation sous-cutanée d'une partie du sédiment au cobaye a toujours prouvé la nature virulente des bacilles acido-résistants.

Après l'apparition de notre publication, un certain nombre de phtisiologues ont appliqué notre méthode avec succès, entre autres le professeur Sayé, de Barcelone, et miss Dr Shelton, de la Havane, et, dans nombre de cas, ont confirmé ainsi la nature bacillaire d'ombres parenchymateuses pulmonaires chez de jeunes sujets.

seur Monrad à la clinique pédiatrique de Copenhague, également avec la collaboration de M. Jenssen, qui est un bactériologiste fort compétent et un habile technicien, est arrivé, en complétant l'examen direct sur lame par l'inoculation systématique au cobaye, à démontrer chez 19 enfants au-dessous d'un an qui présentaient une cuti-réaction positive et des ombres radiographiques suspectes, la présence des bacilles de Koch virulents dans le contenu gastrique de tous les cas, soit une proportion de 100 p. 100.

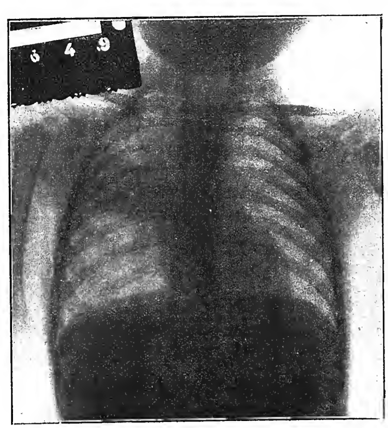


Fig. 1.

Poulsen, Jenssen et Husted (1), de Copenhague, ont également employé notre technique avec succès, et ils y ont apporté un perfectionnement intéressant. En ensemençant une partie du sédiment sur milieu de Petroff, ils sont arrivés, dans plusieurs cas, à obtenir des colonies caractéristiques, alors qu'à l'examen direct des lames, ils n'étaient pas arrivés à déceler de bacilles de Koch.

Par la suite, Drucker (2), assistant du profes-

D'autre part, Arvid Wallgren (3), de Gothenburg (Suède), a employé la même méthode chez 24 enfants ayant présenté de l'érythème noueux et, en répétant les lavages à plusieurs intervalles, est arrivé dans 14 cas sur les 22 qui avaient une cuti-réaction positive, par l'inoculation du sédiment au cobaye, à démontrer l'existence de lésions pulmonaires tuberculeuses chez ces sujets.

Enfin Opitz (4), de la clinique infantile de la Cha-

(1) Poulsen, Jenssen et Husted, Demonstration of Tub. bacilli in small children with pulmonary tuberculosis (*Amer. Journ. of Disease of Children*, mai 1929).

(2) Drucker, *IIe Congrès international de pédiatrie*, ockholm, 1930.

(3) Arvid Wallgren (Gothenburg), A new argument in favour of the tuberculous nature of Erythema nodosum (*IIe Congrès de pédiatrie*, Stockholm, 1930).

(4) Opitz, Neu Forschungen über die Diagnose der Lngentuberkulose durch Bazillennachweis (*IIe Congrès international de pédiatrie*, Stockholm, 1930).

téri à Berlin, employant également notre méthode, complétée par l'inoculation systématique au cobaye dans les cas où on ne trouvait pas de bacilles à l'examen direct, a démontré que dans tous les cas où il existait une ombre caractéristique de lésions dites épituberculeuses, on arrivait par ce procédé à déceler toujours l'existence d'expectorations bacillifères virulentes. Opitz emploie d'ailleurs le même procédé, complété de l'inoculation au cobaye, pour s'assurer que les enfants traités par pneumothorax artificiel sont définitivement guéris, et il ne permet l'interruption de la collapsothérapie que lorsque plusieurs examens, répétés de mois en mois, laissent le cobaye indemne après l'inoculation.

***

On peut conclure, de l'ensemble des travaux comfirmatifs de cette méthode et de l'extension qui lui a été donnée, à sa valeur de toute première importance.

Infiniment plus simple et plus sûre que le prélèvement toujours délicat de mucosités dans le pharynx, ou que la recherche du bacille dans es fèces, qui est longue et compliquée et souvent décevante, elle donne de très précieux renseignements, non seulement au point de vue de la confirmation bactériologique du diagnostic, mais aussi au point de vue du pronostic et du traitement.

Si chez le jeune enfant, au cours de la primo-infection, il peut se faire une régression spontanée, on sait aussi que lorsqu'on retrouve le bacille à plusieurs reprises et qu'il existe une ombre étendue, il peut se faire un ensemencement ultérieur local, ou une bacillémie suivie de miliaire ou de méningite ; dans ces conditions, le petit malade devra être mis en cure sanatoriale, sous surveillance médicale attentive, en envisageant l'opportunité d'un pneumothorax. Chez l'enfant plus grand, qui présente les ombres caractéristiques d'une lobite, l'évolution caséo-ulcéreuse est presque certaine; aussi faut-il établir immédiatement un pneumothorax artificiel, la collapsothérapie étant actuellement un des seuls moyens d'enrayer l'extension du processus.

Enfin, comme l'a vu Opitz, la méthode est également des plus utiles pour juger si le pneumothorax thérapeutique a été suivi de cicatrisation définitive et si on peut remettre le sujet traité en contact avec des frères et sœurs ou d'autres enfants. Nous avons dit ailleurs (1) que cette méthode pouvait aussi être employée avec grande utilité chez des adolescents qui prétendent ne jamais ni tousser ni cracher, et permettre chez eux aussi un diagnostic bactériologique précoce de la tuberculose pulmonaire.

(1) Académie de médecine, 23 décembre 1930.

LE PRONOSTIC DE LA TUBERCULOSE DU NOURRISSON

PAR

Marcel LELONG
Médecin des hôpitaux de Paris.

Reconnaître qu'un nourrisson a été contaminé par la tuberculose est devenu d'une extraordinaire facilité. Une technique simple, la cuti-réaction, permet quand elle est positive, d'affirmer que l'enfant héberge du bacille, et un cliché radiographique montre l'étendue des lésions pulmonaires ou médiastinales. Toutefois, il ne suffit plus d'affirmer la tuberculose : il faut encore préciser pour chaque cas particulier si l'infection est active ou non, évolutive ou non, curable ou non ; bref, il s'agit de formuler un pronostic, et, si le diagnostic est devenu chose élémentaire, le pronostic est d'une difficulté extrême.

Or, un des faits les plus importants mis en lumière dans ces dernières années est celui de la curabilité de la tuberculose du nourrisson. Alors qu'autrefois le pronostic de cette affection était réputé fatal (Pirquet en 1911 admettait encore une mortalité de 95 p. 100), on sait parfaitement maintenant que nombre de nourrissons tuberculisés dans la première année ne meurent pas. On peut même avancer que, si l'infestation tuberculeuse de l'adulte se réalise, comme on l'admet, le plus souvent dès l'enfance, la plupart des contaminations bacillaires des premières années doivent guérir.

Quels moyens avons-nous de penser qu'un nourrisson, porteur d'une cuti-réaction positive, va guérir ou non ? Tel est le problème difficile, mais d'ordre essentiellement pratique, dont nous allons envisager les principales données. Nous n'avons pas la prétention de le résoudre : il est toujours aventureux de prétendre fixer les tendances évolutives d'une tuberculose, chez le nourrisson aussi bien que chez l'adulte. Il n'est cependant peut-être pas inutile d'analyser le parti qu'on peut tirer de certains arguments fournis par l'enquête étiologique et clinique, l'examen radiologique et le laboratoire.

***

Il est d'abord capital d'étudier minutieusement les *circonstances étiologiques*. Pour cela, un interrogatoire méthodique est nécessaire, complété au besoin par une enquête médico-sociale à domicile. Dans chaque cas on doit tout mettre en œuvre pour préciser les conditions du contage.

Il est bien démontré, en effet, par les observations de Léon Bernard et Robert Debré (1), que le potentiel évolutif de la tuberculose du nourrisson est la résultante de plusieurs facteurs dont les actions s'intriquent : âge de l'enfant, durée du contact, intimité et contagiosité du contact, — tout se passant comme si la gravité de chaque cas était directement proportionnelle à la dose infectante.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que les chances de guérison sont d'autant plus grandes que l'enfant a été contaminé à un *âge* plus avancé. Ainsi en 1912, Mme D. Mantoux, dans le service du professeur Marfan, trouve une mortalité de 75 p. 100 pour les cas de tuberculose de zéro à six mois ; de 54 p. 100 de six à douze mois ; 40 p. 100 de douze à dix-huit-mois, et seulement 28 p. 100 de dix-huit à vingt-quatre mois. Mlle Mioche, dans le même service, mais à une date postérieure (1922), accuse 73 p. 100 pour la première année, et 51,6 p. 100 pour la deuxième. Ces statistiques sont anciennes et ne tiennent pas compte de la forme floride de R. Debré et Joannon ; une statistique plus récente donnerait certainement un pourcentage bien plus grand de guérisons. Ces données d'observation humaine sont entièrement confirmées par les expériences d'Allen K. Krause (2) : devant une même dose infectante, les animaux sont d'autant plus sensibles qu'ils sont plus jeunes.

La *durée du contact* est importante à envisager. On s'efforcera de connaître à quelle époque le contaminateur a commencé à cracher, quand les bacilles ont fait leur apparition dans son expectoration, et de fixer les périodes de la vie de l'enfant pendant lesquelles il a cohabité avec le malade. Après six mois d'exposition continue à la contamination, il est exceptionnel, pour Léon Bernard et Debré, que l'enfant ne soit pas contaminé ; un contact éphémère, intermittent, a toutes chances de donner lieu à une forme non évolutive.

La *puissance du contact* est aussi un renseignement précieux. Sous ce terme on doit d'ailleurs envisager deux caractères différents : la contagiosité des crachats, c'est-à-dire leur richesse ou leur pauvreté en bacilles (les expectorations fourmillant de bacilles sont de toute évidence plus dangereuses que celles où les bacilles ne sont qu'en petit nombre ou même intermittents), — et surtout l'intimité du contact : depuis longtemps, par exemple, on sait que les contacts paternels, moins fréquents, moins répétés, moins durables, sont moins nocifs que les contacts maternels ; de même les contacts fugaces extra-familiaux aboutissent à des contaminations moins immédiatement évolutives.

(1) L. Bernard et R. Debré, L'infection tuberculeuse du nourrisson et sa prophylaxie (*An. de Méd.* 1923, t. XIII, n° 5, p. 391, 15 mai, 1923).

(2) Allen K. Krause, Human resistance to tuberculosis at various ages of life (*The Am. Rev. of tub.*, XI, n° 4, juin 1925, p. 301).

Telles sont les notions les plus utiles que l'interrogatoire permet de dégager. Le médecin de famille sera d'ailleurs aidé par la connaissance directe qu'il pourra avoir de la santé des parents et de l'entourage de l'enfant. De même, les renseignements recueillis à domicile par les assistantes sociales et les infirmières-visiteuses seront de la plus haute utilité.

Si l'on peut réaliser la séparation du nourrisson de tout contact tuberculeux, deux constatations supplémentaires peuvent apporter une précision quasi mathématique au pronostic. Ce sont, pour les enfants qui, au premier examen, se révèlent avec une cuti-réaction encore négative, le *délai d'apparition de la première cutiréaction positive*, — et, pour ceux qui, au premier examen, ont déjà une cuti-réaction positive, le *délai de survie après séparation*. Chez le nourrisson, comme chez le cobaye, la gravité de la tuberculose est inversement proportionnelle à la durée de la période anté-allergique : quand celle-ci est supérieure à cinq semaines, on peut formuler un bon pronostic. D'autre part, un nourrisson contamiré séparé depuis plus de six semaines qui n'a pas fait de poussée évolutive, a les plus grandes chances de survie durable. Une expérience de huit années poursuivie par Léon Bernard, Robert Debré et nous-même à la Crèche de préservation antituberculeuse de l'hôpital Laennec, dans les centres, d'élevage du Placement familial des Tout-Petits et dont Mme Dollfus-Odier a rendu compte dans sa thèse (3) a confirmé la très grande valeur de ces deux règles. Toutes les fois que le praticien pourra réaliser la séparation de l'enfant de son milieu infectant, elles seront pour lui un guide des plus précieux.

***

Mais trop souvent dans la vie journalière le médecin ne peut avoir des renseignements exacts sur le mode de contamination du nourrisson ; trop souvent il est impossible de réaliser une observation à l'abri d'une séparation suffisamment longue. Aussi faut-il savoir tirer parti de l'examen clinique lui-même.

Étudiés au point de vue de l'établissement du pronostic, les symptômes cliniques sont de valeur très inégale.

(3) E. Odier, les formes curables de la tuberculose du nourrisson, les règles du pronostic, *Thèse de Paris*, 1927.

Rien n'est plus trompeur que l'*aspect général* du nourrisson. Il est parfaitement exact que la chute de poids, l'élévation thermique, les troubles digestifs, plus rarement une splénomégalie, plus rarement encore une hépatomégalie témoignent de l'allure progressive et de la généralisation de l'infection. Toutefois l'altération de l'état général, la dénutrition la plus intense, peuvent résulter d'affections non tuberculeuses, de troubles alimentaires ou d'infections diverses prolongées, et malgré son mauvais aspect, un enfant à cuti-réaction positive peut n'être atteint que d'une forme latente de tuberculose. Inversement, il arrive de faire chez des nourrissons apparemment florides, complètement apyrétiques, des trouvailles radiologiques désagréables, comme une volumineuse adénopathie péritrachéale, ou une lésion parenchymateuse étendue ou même une image typique de tuberculose miliaire. Les signes généraux sont contemporains soit de la phase initiale d'invasion tuberculeuse, où ils manquent extrêmement fréquemment, soit de l'étape évolutive terminale, où ils précèdent de peu la mort. La micropolyadénopathie, sur laquelle on insistait autrefois, n'est même pas un signe de tuberculose ; à plus forte raison n'est-elle pas un signe d'activité.

Les *symptômes fonctionnels* méritent un crédit plus grand, quoique encore relatif, car ils peuvent manquer d'une façon presque complète dans une forme mortelle ou accompagner une poussée évolutive curable. Toutefois leur absence prolongée doit incliner à espérer la mise au repos de la maladie : la toux est un réflexe si sensible chez le nourrisson tuberculeux que son absence durable est un symptôme généralement favorable. Par contre, sa ténacité, de semaine en semaine, doit rendre pessimiste, même si elle n'a qu'un caractère banal, à plus forte raison si elle est impérative et quinteuse. La toux coqueluchoïde et, plus particulièrement encore, la toux bitonale de Marfan indiquent un pronostic presque fatal. Il faut accorder la même signification fatale au stridor ou cornage expiratoires et à la dyspnée avec tirage. Jusqu'à présent nous n'avons pas vu de nourrissons présentant nettement ces symptômes et qui aient guéri.

Il n'y a pas lieu d'insister beaucoup sur les *signes physiques* tirés de l'examen clinique. Cet examen peut être entièrement négatif, percussion et auscultation ne donnant aucune anomalie nette ; très souvent il ne révèle que des nuances minimes. Quand des signes importants sont perceptibles (une matité franche, un souffle, des râles), ils'agit plutôt des grands incidents évolutifs terminaux ; toutefois des symptômes aussi intenses peuvent s'observer, quoique exceptionnellement, dans certaines poussées évolutives curables.

***

L'*examen radiologique*, fournit des données beaucoup plus sûres. Cependant il n'apporte pas non plus une solution absolue au pronostic. Un seul cliché n'a qu'une valeur relative : il faut comparer des clichés successifs pris pendant un délai d'observation variable pendant lequel les conclusions ne sauraient être que provisoires.

Du point de vue radiologique, les faits peuvent se diviser en trois catégories.

Dans un premier groupe, on peut mettre les cas certainement mauvais. Devant une image de tuberculose miliaire, dont le semis de taches fines et arrondies est si spécial, on ne peut guère se tromper ; les cas de « granulies froides », même s'ils existent chez le petit enfant, ne sont que des étapes éphémères. De même on ne saurait hésiter devant les taches nodulaires irrégulières d'une broncho-pneumonie, ni l'ombre massive d'une pneumonie caséeuse souvent déjà ulcérée, ni les vastes spélonques de la forme ulcéro-caséeuse prolongée. Dans le doute, deux clichés successifs, même à court intervalle, suffisent à montrer la tendance extensive ou ulcéreuse du processus.

Dans un deuxième groupe, on peut ranger les cas certainement bons : ceux dans lesquels on trouve un cliché normal, compte tenu, bien entendu, d'une interprétation correcte des ombres hilaires. Ces faits correspondent à la forme floride de R. Debré et Joannon, que nous préférerions appeler « forme latente ». Ce diagnostic suppose cependant une condition de temps : il faut que le bon état de santé de l'enfant ait persisté pendant six semaines au moins après la séparation de tout contact. Passé ce délai, la tuberculose n'a plus qu'un nombre de chances restreint de devenir évolutive (R. Debré, M. Lelong et E. Odier).

Dans un troisième groupe, on peut classer les cas embarrassants, en face desquels on a des raisons d'hésiter, et qui correspondent aux formes évolutives curables. Dans cet ordre de faits, il nous semble que la première distinction qui s'impose est celle qui sépare les ombres selon qu'elles sont isolées en plein champ pulmonaire, ou accolées au médiastin, contre l'ombre médio-thoracique.

Les ombres siégeant en plein champ pulmonaire, loin du hile, ne sont peut-être pas les plus difficiles

à interpréter. Quand elles forment une nappe homogène, en voile uniforme, généralement peu foncé, on est autorisé à croire qu'elles traduisent plutôt une inflammation collatérale, pésituberculeuse, des lésions du type de la splénopneumonie ou de l'œdème ou de l'atélectasie, pour employer la terminologie anatomique classique en France. Elles peuvent avoir une étendue variable, tantôt infiltrant tout un lobe ou même tout un poumon, tantôt dessinant une bande transversale tendue comme un ruban du hile à la paroi axillaire, ou une plage triangulaire à base hilaire, à sommet tourné vers l'aisselle, dont l'un des bords, linéaire, correspond à la scissure (juxta-scissurite), tantôt enfin formant en plein lobe, inférieur le plus souvent, un peu au-dessus de la coupole diaphragmatique, une tache arrondie, en îlot, en boule, entourant peut-être la lésion primitive. Ces types d'ombre, dont nous ne venons de rappeler que les principaux ont essentiellement une évolution régressive : c'est à l'étude des clichés successifs, en série, à montrer la réalité de cette résorption et sa vitesse variable selon les cas de quelques semaines à plusieurs années.

Il est beaucoup plus délicat de prévoir l'avenir caché derrière les ombres denses accolées au médiastin. Quelle est la part respective, dans leur formation, des ganglions, du parenchyme pulmonaire, de la plèvre et de ses scissures? Même au cas d'ombres parenchymateuses, dans quelle mesure s'agit-il de lésions caséeuses, à peu près fatalement évolutives, extensives et ulcéreuses, ou seulement d'infiltration périturberculeuse, ou même (cas peut-être fréquent, quand il s'agit d'ombres régressives) de simple œdème ou d'atélectasie par bronchosténose? Ni la forme de l'ombre, ni la netteté ou non de ses contours n'autorisent de conclusion. Par contre, une distinction topographique introduite par Rist et Levesque (1) nous paraît mériter d'être retenue. Pour ces auteurs, les ombres situées dans la partie haute du médiastin, sous la clavicule, correspondraient le plus souvent à des ganglions latéro-trachéaux hypertrophiés et caséeux et seraient de mauvais pronostic ; et les ombres situées dans la partie inférieure du médiastin, dans la région hilaire proprement dite, contre l'ombre cardiaque, correspondraient à des lésions plus pulmonaires que ganglionnaires, et mériteraient un pronostic plus favorable. Là encore le dernier mot appartient aux clichés successifs, qui montreront la tendance extensive ou régressive des lésions.

(1) Rist et Levesque, *Revue française de pédiatrie*, IV, n° 3, 1928.

***

Dans l'état actuel de nos connaissances, le *laboratoire* n'apporte aucun renseignement valable. Les réactions tuberculiniques, cuti ou intradermo-réaction, n'ont aucune valeur pronostique : aucune indication sérieuse n'est à tirer ni de leur délai d'apparition, ni de leur intensité, ni de leurs dimensions, ni de leur durée. Malgré tous les efforts des chercheurs, on n'a pu mettre en évidence un test de laboratoire autorisant à conclure à l'activité ou non de la tuberculose. La réaction de fixation du complément, quel que soit l'antigène, n'apporte aucune aide au pronostic, pas plus que la réaction de floculation de Vernes. L'étude de la formule sanguine, et particulièrement celle de l'équilibre leucocytaire accusent certaines modifications, mais communes à toutes les infections fébriles. Görter (2) accorde une valeur à l'augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies et surtout à l'augmentation du taux de la globuline dans le sérum. La constatation de bacilles dans le liquide de lavage gastrique ou plus simplement dans les selles nous paraît un symptôme très défavorable.

***

En somme, de cette étude, il faut conclure que, chez le nourrisson, le pronostic de la tuberculose ne peut s'enfermer dans le cadre rigide de formules simples. Nous avons montré dans quelles directions le clinicien devait chercher les arguments de discussion, favorables ou défavorables. Au premier chef, l'enquête étiologique les lui fournira et nous ne saurions trop insister sur la très grande valeur des lois étiologiques de Léon Bernard et Debré. Mais trop souvent privé de ces renseignements, le praticien trouvera un guide précieux dans l'examen clinique lui-même ; nous avons vu la valeur respective des divers ordres de symptômes, généraux, fonctionnels et physiques : c'est encore l'examen radiologique qui aidera le mieux à la solution du problème, en permettant la comparaison des clichés successifs.

(2) Görter, *Rev. franç. de pédiatrie*, février 1929, p. 48.

LES TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES DANS LE PNEUMOTHORAX ARTIFICIEL

PAR

André JACQUELIN et **J.-P. DEMALDENT**
Médecin des hôpitaux Interne des hôpitaux
de Paris.

Quand on rassemble un nombre élevé de cas de tuberculose pulmonaire traités par le pneumothorax artificiel, on ne peut manquer d'être frappé du contraste qui existe entre les résultats immédiats et les résultats éloignés de la méthode.

Toutes les statistiques publiées sont, à cet égard, convergentes.

On ne saurait en effet contester la valeur de la collapsothérapie comme moyen d'arrêt de la poussée tuberculeuse. Sous son influence, symptômes généraux et symptômes fonctionnels d'ordre toxique sont jugulés presque d'emblée, et cette action se manifeste fréquemment d'une façon d'autant plus remarquable que l'évolution tuberculeuse est plus aiguë.

Le blocage d'un foyer caséifiant en voie d'extension et d'ulcération, quel que soit son mécanisme d'action, est tellement rationnel que, posséderait-on un jour la chimiothérapie vraiment spécifique de l'infection bacillaire, il nous semble probable que le pneumothorax artificiel établi temporairement garderait l'intérêt d'un traitement d'urgence des formes graves de la tuberculose pulmonaire à forme pneumonique ou bronchopneumonique, traitement visant à atténuer, dans ces cas, le risque immédiat de dissémination tuberculeuse par voie bronchique, lymphatique ou sanguine.

Au contraire, les résultats secondaires et surtout les résultats éloignés de la collapsothérapie apparaissent grevés d'un passif beaucoup plus lourd. Les statistiques de MM. Léon Bernard, Baron et Valtis, de Burnand, de Dumarest, de Pissavy, de MM. Rist et Hirschberg aboutissent à des conclusions très voisines. Après plusieurs années de traitement, 50 p. 100 seulement des malades peuvent être considérés comme guéris ou dans un état comportant un pronostic très favorable. Le déchet est de un sur deux environ.

Il serait d'ailleurs injuste d'imputer au pneumothorax le développement des complications qui se produisent, non pas à cause de lui, mais bien malgré lui. Ainsi la bilatéralisation des lésions tuberculeuses, qui représente l'une des plus fréquentes de ces complications, paraît, sauf cas exceptionnels, sans rapport avec un collapsus pulmonaire prudemment réalisé. Il y a plus : une série d'observations conduisent à admettre qu'un pneumothorax unilatéral diminue, par refoulement médiastinal, l'activité fonctionnelle du poumon opposé, et de ces constatations faites récemment encore par J. Morin et Bouessée découlerait même pour Ascoli la possibilité d'action d'un pneumothorax controlatéral, conception extrême reprise récemment par Ch. Mantoux à propos d'un cas favorable.

Quoi qu'il en soit pourtant, dans des cas, hélas, trop nombreux, on ne saurait masquer l'impuissance du pneumothorax à éviter les localisations toujours graves, et fréquemment mortelles, qui résultent de la virulence persistante ou de l'aggravation des foyers tuberculeux même parfaitement immobilisés, et des migrations ou des décharges bacillaires pouvant envahir la séreuse pleurale, le poumon opposé, et souvent aussi les viscères, l'intestin en particulier.

On connaît à cet égard la grande fréquence des pleurésies et la possibilité de ces « pyothorax tuberculeux malins », selon la juste expression Burnand et Jacot.

Dans le moignon pulmonaire même, la perméabilité des voies aériennes démontrée par MM. Giraud et Reynier maintient la possibilité d'embolies bronchiques, et si le tassement des terminaisons alvéolaires développe une sclérose périlésionnelle dont Roubier et Doubrow nous ont fait connaître la systématisation périvasculaire, les constatations anatomo-pathologiques et histologiques de Burnand, de Rolland, la thèse récente de F. Bouessée (1) établissent par contre que cette sclérose n'interdit pas la formation en son sein de lésions nodulaires jeunes, caséifiantes, parfois ulcératives.

Ainsi s'expliquent sans doute les poussées évolutives secondaires, parfois hémoptoïques comme dans les cas de Piguet et Giraud, de Cordier et Gaillard, survenues dans le cours d'un pneumothorax. Ces rechutes peuvent même être très tardives et l'activité de lésions tuberculeuses immobilisées pendant plusieurs années, que l'on aurait pu à bon droit, semblait-il, considérer comme depuis longtemps éteintes, rendent compte de ces faits de mort ou de poussée grave observés par MM. L. Bernard, Baron, Triboulet et Valtis (2),

(1) F. Bouessée, Les poussées évolutives tuberculeuses dans le moignon pulmonaire collabé par le pneumothorax thérapeutique (Thèse de Paris, Legrand édit., 1930).

(2) Léon Bernard, Baron, Triboulet et Valtis, La cessation du pneumothorax artificiel. Variations de sa durée utile. Règles de conduite (*Presse médicale*, 6 juillet 1929, p. 877) (Voy. en particulier l'observation I, si suggestive, de ce mémoire).

après trois ans, quatre ans et jusqu'à six ans après le début du traitement. M. Rist (1) confirmait récemment ces redoutables éventualités et, dans une statistique importante dressée avec son élève F. Hirschberg, dénombrait 13 cas de mort sur 189 malades insufflés régulièrement pendant plus de deux ans (8 décès la troisième année, 3 la quatrième, et 2 la cinquième).

Il concluait de ces constatations à la nécessité de reculer la date de l'interruption de la collapsothérapie bien au delà des délais qui, jusqu'ici, étaient généralement admis.

* * *

De tels faits ne sauraient à la vérité surprendre si l'on se représente la manière dont agit le pneumothorax. Procédé thérapeutique visant à modifier, par la création de conditions mécaniques nouvelles, les lésions tuberculeuses développées dans un organe mobile et, de ce fait, brassées par d'incessantes expansions et d'incessants retraits, cette méthode ne réalise qu'une action de foyer et ne peut prétendre que très indirectement à une action proprement antibacillaire. C'est dépasser manifestement ses possibilités que lui demander la stérilisation complète et définitive des lésions qu'elle immobilise.

Il apparaît dès lors logique de chercher à la compléter par tous les moyens, si pauvres soient-ils encore dans le présent état de la science, dont l'efficacité vis-à-vis de l'infection tuberculeuse a, à quelque degré, fait sa preuve.

Les indications de ces essais d'une thérapeutique combinée de la tuberculose pulmonaire, sa technique, ses résultats n'ont cependant jusqu'ici fait l'objet d'aucune étude systématique.

F. Dumarest et P. Brette (2), dans le chapitre qu'ils consacrent au traitement médical des malades au cours du pneumothorax, indiquent seulement l'utilité des principes généraux de la cure hygiéno-diététique, des médications générales toniques et recalcifiantes. Ils déconseillent la tuberculinothérapie, limitent avec une juste prudence l'héliothérapie préconisée par Hervé, et réservent l'aurothérapie aux cas d'évolution tuberculeuse du poumon opposé.

A l'étranger pourtant, Gravesen (3) d'une part, Torrès (4) d'autre part, ont montré les heureux effets de l'association sels d'or-pneumothorax (5).

* * *

Quels sont donc les moyens thérapeutiques auxquels on peut faire appel pour seconder l'action du pneumothorax artificiel?

Il est presque inutile de rappeler que la cure hygiéno-diététique générale de la tuberculose faite de repos, de suralimentation bien comprise et d'aération continue, représente le plus essentiel de ces moyens. C'est pour ne pas s'y conformer que tant de tuberculeux traités par la méthode de Forlanini se vouent pour ainsi dire d'eux-mêmes à des complications ou à des rechutes.

Quand cette cure est réalisable dans les conditions idéales du sanatorium et de sa climatothérapie bienfaisante, nul doute que les résultats les meilleurs ne puissent être obtenus.

Mais, même dans ces cas, la tuberculose pulmonaire apparaît comme une maladie assez grave pour justifier la mise en œuvre de toutes les ressources dont nous disposons.

Et puis, malheureusement, nombre de malades

(1) Rist, Quand faut-il interrompre le pneumothorax thérapeutique? (*Revue de la tuberculose*, n° 8, octobre 1930, p. 915).

(2) F. Dumarest et P. Brette, La pratique du pneumothorax et de la collapsothérapie chirurgicale, 3e édition, 1929, p. 147, 148, 149.

(3) Gravesen, Combinaison de la chimiothérapie et de la collapsothérapie dans la tuberculose pulmonaire (*Acta Med. Scand.*, 1927, p. 31).

(4) Torrès, Sanocrysine par la voie intramusculaire et le pneumothorax artificiel comme traitement combiné de la tuberculose pulmonaire (*Semaine médicale*, octobre 1927).

(5) Depuis la rédaction de ce travail, nous avons eu connaissance d'un article fort intéressant de MM. P. Labesse et J.-Ch. Marie, publié dans la *Presse médicale* du 26 novembre 1930, p. 1612, et intitulé : « Collapsothérapie et sels d'or. Leur emploi combiné dans le traitement de la tuberculose pulmonaire au cours des formes bilatérales d'emblée ou des bilatéralisations ». Ces auteurs préconisent les sels d'or chez les tuberculeux qui présentent une évolution bilatérale d'emblée et surtout chez ceux qui, au cours d'un pneumothorax unilatéral, tuberculisent leur poumon opposé.

Dans le premier cas, ils collabent le poumon le plus pris et le plus évolutif et confient à l'aurothérapie la cure du poumon le moins lésé, mais sans obtenir en général de ce traitement d'autre résultat qu'un ralentissement de l'évolution fatale.

Dans le deuxième cas, plutôt que de recourir au pneumothorax bilatéral simultané, ils préfèrent instituer le traitement par les sels d'or et, sur 16 malades, cette technique leur a donné des résultats quatre fois excellents, sept fois encourageants avec amélioration marquée des symptômes fonctionnels et généraux, mais sans nettoyage radiologique, six fois nuls.

Nous croyons pour notre part, contrairement à ces auteurs et comme on le verra plus loin, que :

1° Le pneumothorax bilatéral simultané reste le seul traitement efficace des tuberculoses primitivement, et surtout secondairement bilatéralisées, et que, dans ces deux éventualités si graves, il n'y a que des avantages à l'employer en l'associant à l'aurothérapie envisagée comme traitement de complément ;

2° Mieux vaut instituer l'aurothérapie au cours du pneumothorax unilatéral non compliqué, en vue d'essayer de prévenir la bilatéralisation, que d'attendre, pour commencer ce traitement, l'apparition des lésions bilatérales.

n'ont pas les moyens pécuniaires nécessaires à la réalisation de cette cure sanatoriale, voire même d'une simple cure de repos suffisamment prolongée. C'est à eux surtout que nous avons pensé en essayant de suppléer à ces conditions défavorables par des thérapeutiques associées.

Parmi les nombreux traitements proposés contre la tuberculose, il en est bien peu qui aient résisté à l'épreuve du temps, mais peut-être certains d'entre eux sont-ils trop injustement tombés dans un oubli relatif.

Depuis cinq ans environ, nous nous sommes limités à l'adjonction systématique au pneumothorax des trois médications suivantes dont nous nous proposons d'étudier ici les indications, les contre-indications et les résultats : la médication créosotée et ses dérivés, l'aurothérapie, et la médication antigénique par l'antigène de Nègre et Boquet.

I. Indications et contre-indications. — Les **indications générales** de ces diverses médications doivent d'abord nous retenir. Leur association au pneumothorax artificiel peut être réalisée, soit qu'on les fasse précéder ce dernier, soit surtout qu'on les utilise en période d'entretien du pneumo, soit enfin qu'on leur demande une continuation de cure antituberculeuse après la cessation de lacollapsothérapie dans le but d'atténuer les risques inhérents à cette période, dans une certaine mesure, critique.

a. La première de ces indications nous semble la moins importante. Dans de très nombreux cas de tuberculose aiguë, à extension rapide, en effet, la création du collapsus pulmonaire s'impose d'une manière véritablement urgente et il ne saurait être question de la différer.

Mais, en présence de lésions moins évolutives et plus limitées, il arrive, pour ceux — dont nous sommes — qui réservent le pneumothorax aux seuls cas non spontanément curables, qu'une période d'observation de un à trois mois apparaisse utile pour juger de la nécessité de cette intervention. C'est pendant cette période qu'il nous semble doublement indiqué de commencer l'aurothérapie : cette médication donne parfois des résultats tellement favorables qu'elle apporte l'espoir de suffire à elle seule. En outre, même quand elle s'avère impuissante à enrayer une évolution tuberculeuse, son emploi n'est pas dépourvu de tout intérêt : modifiant favorablement l'état général du malade, diminuant ses symptômes fonctionnels et en particulier son expectoration, agissant même peut-être déjà sur le poumon malade, elle met l'organisme dans de meilleures conditions pour supporter le pneumothorax qui va être institué.

Dans la mesure où la conception de la bénignité plus grande du pneumo fait à froid est juste, et nous l'estimons telle, la *cure de sels d'or précollapsothérapique* nous paraît contribuer très efficacement à ce refroidissement lésionnel et donner le meilleur résultat.

b. Dans le cours du pneumothorax, certaines éventualités commandent d'une façon spécialement impérieuse l'emploi des médications de complément.

Ce sont d'abord les cas de collapsus insuffisant des lésions. Qu'il s'agisse de brides pleurales maintenant à la paroi le poumon malade, d'une caverne demeurée béante, malgré des pressions pleurales positives, par suite de la rigidité de ses parois, ou d'un bloc caséeux dense résistant à la même influence, la carence plus ou moins complète de la méthode collapsothérapique réclame la chimiothérapie.

Il en est de même des faits, heureusement plus rares, de poussées évolutives survenant dans un moignon pulmonaire bien immobilisé.

Il en est ainsi encore des pneumothorax compliqués d'épanchements liquidiens. Quelle que soit la pathogénie traumatique ou infectieuse de ces épanchements, il est avéré que pratiquement on peut les considérer comme étant presque tous bacillifères et ajoutant une tuberculose pleurale à la tuberculose pulmonaire sous-jacente. Même si l'action mécanique de ces pleurésies est favorable, au moins momentanément, chez certains malades, on doit savoir qu'un réservoir de bacilles s'est constitué qui, dans des cas non exceptionnels, peut non seulement évoluer pour son propre compte comme un « pyothorax tuberculeux malin » (Burnand), mais encore favoriser la tuberculisation du poumon opposé (Naveau) et peut-être même la dissémination bacillaire au niveau de l'intestin (Dumarest).

Il n'est pas jusqu'à la formation fréquente d'une symphyse pleurale post-liquidienne ramenant trop tôt le poumon à la paroi, malgré tous les efforts, qu'il ne faille rappeler ici.

Toutes ces raisons invitent à employer les thérapeutiques de complément dans les pneumothorax compliqués de pleurésie. MM. Courcoux et Merklen (1) ont à juste titre insisté récemment sur les bienfaits de l'antigène méthylique employé dans ces cas : résorption plus fréquente et plus

(1) COURCOUX et MERKLEN, Action de l'antigène méthylique de Nègre et Boquet sur les épanchements du pneumothorax artificiel (*Sect. d'études scient. de l'Œuvre de la tuberc.* 9 nov. 1929).

rapide du liquide, rareté plus grande de sa purulence sont ainsi obtenues.

L'impossibilité de créer un collapsus complet des deux poumons, dans le pneumothorax bilatéral simultané, la gravité des cas traités par cette méthode justifient la mise en œuvre de tous les moyens capables de la seconder.

Enfin, toutes les conditions physiologiques défavorables faisant craindre au cours du pneumothorax une extension des lésions tuberculeuses comportent la même indication. C'est le cas de la grossesse et plus encore de la période post-puerpérale si fertile en bilatéralisations (Naveau). C'est également, nous l'avons vu, le cas des malades obligés, de par des conditions de ressources précaires, à reprendre trop vite et trop complètement leur vie professionnelle dans le cours d'un pneumothorax « ambulatoire » et dont les risques qu'ils encourent sont, de ce fait, aggravés.

Tous ces cas particuliers sont à retenir.

Mais nous pensons que même les pneumothorax les plus normaux, indemnes de complications, sont utilement complétés par les traitements que nous allons étudier. Les conditions théoriques d'action de la collapsothérapie, que nous avons résumées brièvement, justifiaient déjà cette opinion. Les résultats obtenus par cette thérapeutique combinée nous ont confirmé dans sa valeur. Elle nous apparaît comme diminuant nettement la fréquence des diverses complications du pneumothorax et notamment de la pleurésie et de la bilatéralisation tuberculeuse. Nous allons bientôt aborder ces faits.

c. Enfin la cessation d'un pneumothorax est la source d'aléas, sans doute d'autant moins nombreux que le traitement est plus longtemps poursuivi, mais qui, même après trois années, ne s'abaissent pas à une proportion négligeable (L. Bernard, Rist).

Naturellement, une interruption prématurée du traitement accroît beaucoup ces risques : une indocilité du malade ou simplement l'impossibilité où il peut se trouver de le continuer, le développement d'un processus symphysaire, plus rarement une intolérance pleurale tardive amenant des réactions fébriles de plus en plus intenses à toute nouvelle tentative d'insufflation sont autant de causes qui jouent en pratique.

Nous estimons que, dans ces derniers cas surtout, mais même aussi quand on interrompt à une date suffisamment tardive un pneumothorax normal, une cure systématique de sels d'or ou de créosote post-collapsothérapique apportera au malade une sécurité plus grande en diminuant le pourcentage des rechutes.

Les **indications spéciales** doivent être envisagées séparément pour les diverses médications qui s'offrent à nous :

1° La *créosote* nous paraît, après avoir été prônée d'une façon excessive dans la thérapeutique antituberculeuse, être actuellement l'objet d'une prévention injustifiée ; peut-être simplement est-elle tombée dans cet oubli qui ensevelit tant de médications, pourtant dignes d'intérêt, dès que des procédés nouveaux les supplantent.

Nous l'avons pour notre part employée sur une vaste échelle chez les tuberculeux, gazés de guerre ou non, pourvu qu'ils soient atteints de formes fibro-caséifiantes, à évolution plutôt lente, surtout à prédominance fibreuse, peu pyrétique, avec participation bronchique accentuée.

Mais nous n'osions l'opposer ni aux tuberculoses aiguës que nous traitions par le pneumothorax, ni aux tuberculoses fibreuses hémoptoïques.

Les résultats souvent très nets, que nous a donnés son emploi *très prolongé* comme thérapeutique isolée de la tuberculose, nous ont incités à en faire une des bases des traitements de complément au cours du pneumothorax, même dans les formes aiguës ou hémoptoïques, mais à condition d'attendre que les premières soient, sous l'influence du collapsus, parvenues à l'apyrexie à peu près complète et que les secondes aient, pour la même raison, perdu toute tendance hémorragique. C'est donc seulement après un à deux mois, parfois trois, que l'indication de la cure créosotée se pose.

Administrée à des doses prudentes, longtemps continuées, par la voie rectale, cette thérapeutique ne donne pour ainsi dire jamais lieu à des manifestations d'intolérance.

Son heureuse influence s'explique aisément quand on se remémore les importants travaux cliniques et expérimentaux de Bouchard et Gimbert. Son action directe constatée par ces auteurs sur le bacille de Koch, les réactions de foyer, congestives et fébriles, très comparables aux réactions tuberculiniques qu'elle entraîne, ses effets thérapeutiques permettent de la considérer, en quelque mesure, comme une médication antibacillaire.

Mais il y a plus : elle apparaît, de par ses voies d'élimination, comme une médication antiseptique générale de l'appareil respiratoire. Son action dans les pneumococcies (Schoult) l'atteste, de même que son pouvoir préventif et curatif à

l'égard des complications pulmonaires post-opératoires, établi par Weiler, confirmé par Condray, par Lutaud et récemment par Gandier (1).

A ce dernier titre, elle nous intéresse particulièrement, dans le cours du pneumothorax, car on ne saurait insister assez, chez les malades ainsi traités, sur les méfaits des infections aiguës intercurrentes des voies aériennes. Même bénignes, en apparence, et fugaces, que ce soit par une action locale ou générale en développant une phase d'anergie, celles-ci nous paraissent une cause importante d'épanchements pleuraux et parfois de graves complications tuberculeuses à distance.

2° Nous nous appesantirons moins sur les indications de la *médication aurique*. Celle-ci pouvant être administrée sans inconvénient dans les tuberculoses fébriles, même aiguës, et constituant, comme l'ont bien montré MM. L. Bernard et Ch. Meyer, un des traitements capables d'amender les poussées évolutives de la tuberculose chronique, nous semble indiquée dès le début du pneumothorax, à un moment où l'emploi de la créosote n'est pas encore possible.

Sans avoir une action vraiment bactériolytique, ainsi que le montrait encore en 1929 P. Courmont, son efficacité est grande et il nous a paru en général utile de l'employer par cures systématiques au cours du pneumothorax unilatéral, dans l'espoir d'en prévenir les complications, et plus encore dans le pneumothorax bilatéral simultané, au cours duquel le danger des infections secondaires et des épanchements pleuraux rend également très indiquée la médication créosotée.

Plus importantes à connaître que ses indications sont les contre-indications de la chrysothérapie. On sait à cet égard combien il faut être sévère, tant en ce qui concerne l'état du foie que celui des reins. Un examen systématique des fonctions hépatique et rénale s'impose donc avant d'admettre la possibilité d'utiliser la cure aurique et pendant qu'on la poursuit. Mais ce point n'est pas spécial à leur association au pneumothorax artificiel et ne saurait donc nous retenir.

3° La *médication antigénique*.

Nous avons vu que MM. Courcoux et Merklen ont préconisé l'antigène de Nègre et Boquet pour le traitement des pleurésies du pneumothorax.

Cette thérapeutique nous semble mériter mieux que cette indication limitée.

La plupart des auteurs qui l'ont étudiée insistent sur son intérêt dans les tuberculoses soit ostéo-articulaires, soit séreuses, soit cutanées, et par contre sur le peu de netteté de son action dans la tuberculose pulmonaire, dont seules les formes torpides, fibreuses, peu pyrétiques, peuvent être influencées favorablement par son emploi.

Or, c'est le rôle du pneumothorax de transformer plus ou moins complètement une tuberculose pulmonaire évolutive, à marche aiguë ou subaiguë, hyperpyrétique, donnant des signes d'intoxication grave en un foyer réduit, d'activité assoupie et dont l'immobilisation empêche les résorptions toxiques.

La collapsothérapie crée donc, quand elle est efficace, des conditions nouvelles qui rendent accessibles à la médication par l'antigène la plupart des cas de tuberculose pulmonaire et justifient son emploi comme traitement adjuvant (2).

Mais le principe même de l'action antigénique incite à la faire porter sur les phases tardives du pneumothorax, au moment où l'infection rendue torpide depuis de longs mois permet à un effort d'immunisation active d'être tenté avec un minimum d'aléas et un maximum d'efficacité.

II. **Technique.** — De ces considérations peuvent donc découler les règles suivantes pour l'emploi des médications associées :

1° *Au début du pneumothorax :* aurothérapie ;

2° *Pendant la période d'entretien du pneumothorax :* cures alternées d'aurothérapie et de traitement créosoté, avec prédominance de ce dernier ;

3° *A la phase tardive du pneumothorax :* cures d'antigène méthylique et de créosote alternées, avec, au besoin, héliothérapie ou actinothérapie très prudente.

1° Nous n'insisterons pas sur la technique détaillée de l'aurothérapie. Une série importante de travaux de MM. Léon Bernard et Ch. Mayer, de Dumarest, de Jacquerod, de Garin, de Farjon, etc., réunis dans le travail d'ensemble récent de

(1) GANDIER, Les lavements créosotés comme préventifs des complications pulmonaires post-opératoires (*Progrès médical*, 30 oct. 1930, p. 1853).

(2) On pourrait, pour des raisons analogues, utiliser la *tuberculinothérapie* à une période avancée du pneumothorax et, loin d'opposer ces deux modes de traitement, les compléter l'un par l'autre. Mais nous n'avons pas une expérience suffisante de cette association thérapeutique pour en faire état.

De même l'*héliothérapie* proposée par Hervé, alors qu'elle est formellement contre-indiquée, parce que non supportée chez les tuberculeux pulmonaires, peut avoir, dans les mêmes conditions de collapsothérapie parfaite, son utilité. Mais, loin de la conseiller comme Hervé dans les cas où le résultat du pneumothorax n'est pas immédiatement complet, par suite d'adhérences, et laisse subsister une imprégnation toxique sévère, nous pensons qu'il conviendrait de la réserver aux pneumothorax anciens ayant depuis longtemps refoulé toute tendance évolutive pulmonaire.

H. Mollard (1), ont codifié son emploi. Il faut néanmoins reconnaître que d'assez graves divergences subsistent au sujet de sa posologie. Pour notre part (2), nous croyons qu'aucune règle uniforme ne saurait être formulée et que les doses limites sont essentiellement commandées par la valeur de la tolérance hépatique. Pratiquement, une progression prudente de 0gr,05 à 0gr,20 est bien supportée, surtout si l'on prend soin d'activer le fonctionnement du foie par l'opothérapie (Villaret). C'est la technique que nous avons suivie en limitant chaque série à un total de 2gr,50 à 3 grammes du médicament. Nous avons toujours donné la préférence à l'aurothérapie intraveineuse.

2° La créosote a été employée par nous d'une façon très prolongée, et nous pensons que *cette prolongation du traitement est la meilleure condition de son efficacité.* Par contre, il n'est pas utile d'employer des doses élevées journalières : nous avons presque toujours conseillé 0gr,50 tous les deux jours, pendant quinze jours, puis tous les jours pendant trois mois, et ce n'est que chez les malades robustes, sans aptitude congestive, que nous avons atteint la dose quotidienne de 0gr,75, la durée de la cure étant de trois mois et reprise pendant une période égale après un mois de repos.

Le seule voie d'administration a été la voie rectale, soit par suppositoires bien tolérés si la créosote est intimement mélangée au beurre de cacao, soit en lavement sous forme d'émulsion ou de dissolution dans 150 grammes de lait.

La voie rectale est doublement indiquée : elle évite de fatiguer ou d'irriter l'estomac et l'intestin d'une part, et d'autre part elle conduit le médicament plus directement aux poumons par les veines hémorroïdaires inférieures, la veine cave et le cœur droit.

En cas d'irritation rectale, nous avons recouru aux préparations thiocolées en sirop ou en cachets pendant vingt jours par mois.

3° Enfin l'antigène méthylique a été utilisé selon la progression ordinaire : une injection chaque semaine d'antigène dilué, en commençant par 2/10 de centimètre cube, en augmentant cette dose pour atteindre le centicube vers la cinquième injection, puis en passant à l'antigène pur et en suivant pour ce dernier la même progression.

(1) H. MOLLARD, Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. J.-B. Baillière édit., Paris, 1929.

(2) A. JACQUELIN, De l'importance de l'état du foie dans le traitement de la tuberculose (*La Vie médicale*, 25 nov. 1930, p. 1151).

III. **Résultats.** — Nous ne pouvons, dans les limites de cet article, faire figurer le détail de nos observations.

Qu'il nous suffise de comparer les résultats globaux que nous avons obtenus dans une première série de 32 malades traités par la collapsothérapie simple et de 45 malades traités par la collapsothérapie associée aux diverses médications de complément :

1° Dans la *première série,* nous relevons, sur 32 pneumothorax constitués en 1923, 1924 et 1925, 17 cas de mort dont 9 par bilatéralisation, 3 par généralisation tuberculeuse avec prédominance de signes entéritiques, 3 par pyothorax avec fistulisation bronchique, un par pleurésie putride et un par dégénérescence amyloïde avec albuminurie massive ;

2° Dans la *deuxième série,* nous relevons, sur 45 cas dont le pneumothorax a été institué en 1925, 1926 et 1927, 18 cas de mort dont 6 par bilatéralisation, 2 cas par tuberculose laryngée, 5 cas par entérite tuberculeuse (chez ces 7 malades, deux fois les symptômes d'une localisation extrapulmonaire avaient été constatés avant le début du pneumothorax), quatre fois par pleurésie purulente avec ou sans perforation pulmonaire, une fois par une broncho-pneumonie intercurrente due à une infection saisonnière.

Dans l'ensemble, nous voyons donc que deux séries de cas très superposables et d'une gravité sensiblement égale ont donné, la première plus de 50 p. 100 de mortalité, la deuxième 27 cas favorables sur 45 malades traités avec une diminution très sensible des cas de bilatéralisation et, à un moindre degré, des pleurésies purulentes compliquant le pneumothorax.

Il faut ajouter à ces résultats, dans la deuxième série, une moindre fréquence des pleurésies bénignes, des incidents de cure moins nombreux, une amélioration plus manifeste de l'état général.

***

De ce qui précède découlent les notions suivantes : On ne doit demander au pneumothorax ni à aucun des procédés mécaniques de collapsothérapie plus qu'ils ne peuvent donner. Il est rationnel de compléter les effets immédiats résultant de l'immobilisation du foyer tuberculeux par des traitements médicaux visant à renforcer l'activité de la défense antibacillaire de l'organisme infecté.

Parmi ces traitements, nous proposons d'utiliser systématiquement les cures prolongées et alternées de la créosote ou de ses dérivés, de

l'aurothérapie, et de l'antigène de Nègre et Boquet.

Et de notre observation nous pensons légitime de conclure à la possibilité d'améliorer, par ces traitements combinés, les résultats éloignés du pneumothorax artificiel.

Il est intéressant de noter que certaines de ces médications, contre-indiquées avant le pneumothorax (comme la créosote dans les formes hémoptoïques) ou peu actives sur la tuberculose pulmonaire non collabée (comme l'antigène méthylique, ou même l'aurothérapie, dans les formes aiguës), *sont bien supportées et deviennent beaucoup plus opérantes après la constitution du pneumothorax*.

Tout paraît se passer comme si le pneumothorax *transformait* une tuberculose pulmonaire évolutive, à grande activité toxique, en une tuberculose peu évolutive et peu toxique, telle que le sont communément les tuberculoses extrapulmonaires dites chirurgicales (ostéo-articulaires, séreuses ou génito-urinaires notamment) et rendait cette tuberculose accessible à des traitements qui, auparavant, étaient ou non tolérés, ou peu efficaces.

L'amélioration ainsi obtenue, autant que nous permet de l'apprécier une observation encore trop peu étendue et trop récente, nous semble porter sur environ 18 p. 100 des cas. Ce résultat ne saurait donc être tenu pour négligeable. Cette technique paraît, dans une certaine mesure, remédier aux conditions moins favorables de la collapsothérapie créée et entretenue à la ville pour les tuberculeux ne pouvant bénéficier de la cure sanatoriale d'altitude et obligés à une reprise trop précoce d'un certain degré d'activité professionnelle.

ÉVOLUTION UNIQUEMENT RADIOLOGIQUE D'UNE CAVERNE PULMONAIRE

PERFECTION DU DRAINAGE CAVERNE ACCORDÉON

PAR

CH. MANTOUX

(Cannes-le Cannet)

Les cavernes muettes, c'est-à-dire ne donnant pas de signes d'auscultation, sont bien connues des cliniciens.

L'observation suivante nous paraît cependant, par certains côtés, digne d'être rapportée :

OBSERVATION. — Mlle B..., vingt-trois ans, est soignée, à Lille, par le professeur Minet. Une de ses sœurs a été atteinte, il y a quelques années, de péritonite tuberculeuse. Elle-même a fait, en septembre 1928, une première pleurésie droite, avec grand épanchement séro-fibrineux. Elle s'est remise très rapidement, et, trois mois après, a repris une vie normale.

En décembre 1929, nouvelle atteinte pleurale, à gauche cette fois. Malgré les douleurs thoraciques et la gêne respiratoire, malgré la température, qui dépasse 38°, Mlle B... continue à circuler, et ne consulte que quand son épanchement est presque résorbé. On la met au repos complet : la température reste subfébrile jusqu'à l'arrivée au Cannet (12 décembre 1929). Dès le lendemain elle tombe à la normale, et s'y fixe.

Mlle B... est une belle jeune fille, au teint coloré, d'apparence très vigoureuse. Son poids est de 56kg,300. Elle garde encore un peu de gêne à la base gauche. Ni toux, ni dyspnée, ni expectoration.

A l'auscultation, très légère diminution de la respiration à l'extrême base gauche, en arrière, avec quelques froissements pleuraux.

A l'écran, le sinus gauche est relevé et immobile ; le droit est normal. Le champ sus-claviculaire droit est un peu voilé, et s'éclaire mal à la toux.

Mlle B... vient chaque mois se soumettre à notre examen : son état reste stationnaire. Cependant, en entrant dans notre cabinet le 1er mars, elle nous apporte une bonne nouvelle : le poids, en un mois, s'est accru de plus de 2 kilogrammes (58,600). La température est restée constamment normale. Il n'y a pas eu un coup de toux, pas une expectoration.

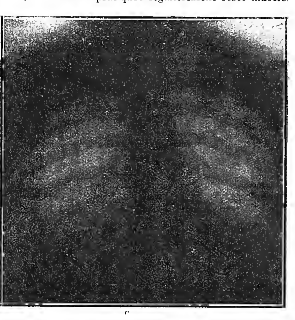
L'auscultation donne les signes habituels. Nous passons à l'écran, et apercevons, à notre grand étonnement, une image cavitaire incontestable, du diamètre apparent d'une pièce de deux francs, se rétrécissant à la toux, siégeant dans la région sous-claviculaire externe gauche, et plus visible en incidence postérieure.

Nous reprenons l'interrogatoire de la malade : aucun symptôme sauf, finit-elle par avouer, une certaine sensation de gêne, de lourdeur dans l'épaule gauche.

Une radiographie, prise aussitôt, confirme les données de la scopie. Elle montre en outre, au pôle infero-interne de la caverne, l'existence d'une *bronche de drainage*. Cette bronche débouche à la partie la plus déclive de la caverne, qui ne présente, par conséquent, aucun bas-fond (fig. 1 et 2).

La malade est mise au repos le plus complet, et nous lui faisons une série d'injections intraveineuses de crisalbine.

L'auscultation pratiquée régulièrement reste muette.



Caverne sous-claviculaire (fig. 1).

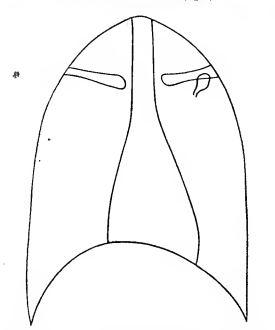


Schéma de la caverne sous-claviculaire de la figure 1 (fig. 2).

Il n'y a toujours ni toux, ni expectoration, ni fièvre.

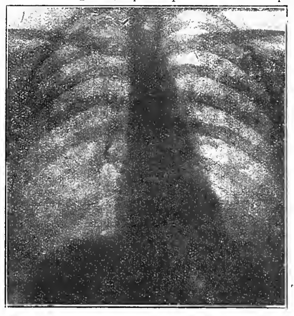
Le 12 mai 1930, un examen à l'écran ne permet plus de retrouver l'image cavitaire qui est remplacée par une ombre diffuse.

Un cliché, pris aussitôt, montre en effet (fig. 3 et 4) que l'image cavitaire semble avoir disparu, ou tout au moins s'être presque complètement refermée.

Nous nous empressons d'annoncer ce beau résultat à la malade.

Et nous avons tort... Car aussitôt, beaucoup moins prudente, elle abuse, à notre insu, de sorties et de promenades.

Voici que, du 15 au 20 mai, un peu de sensibilité reparaît au sommet gauche, et pour la première fois la tem-



L'image cavitaire s'est effacée par accolement de ses parois (fig. 3).

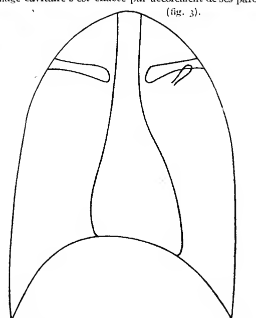


Schéma de l'effacement de l'image cavitaire de la figure 3 (fig. 4)

rature monte jusqu'à 38° le soir. Auscultation négative. Ni toux, ni expectoration. Tout paraît rentrer dans l'ordre.

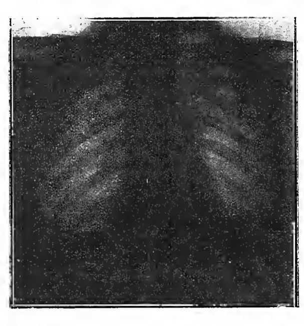
Le 26 mai, nouvelle poussée jusqu'à 38°. Un peu de sensibilité, de nouveau, au sommet gauche. Ni toux ni expectoration. Mais, pour la première fois, nous percevons au sommet gauche, sous la clavicule, une diminution du murmure vésiculaire, avec quelques fins râles secs près du sternum.

Un cliché montre que la caverne s'est à nouveau ou-

verte, et présente la même appareuce béante que sur la première radiographie (fig. 5 et 6).

La malade nous quitte à ce moment pour rentrer à Lille.

Ainsi donc voici une malade, convalescente d'une seconde pleurésie qui, observée régulièrement, présente un jour, alors qu'elle vient d'engraisser de plus de deux kilogrammes, sans aucun symptôme général, sans aucun signe fonctionnel, à l'exception d'une légère gêne locale, enfin sans aucun signe séthacoustique, une caverne déjà volumineuse, que décèle le seul examen à l'écran.



Réapparition, à la suite d'une poussée évolutive, de l'image cavitaire (fig. 5).

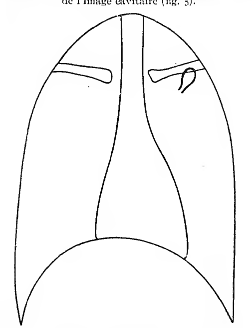


Schéma de la réapparition de l'image cavitaire de la figure 5 (fig. 6).

Comment cette caverne a-t-elle pu se développer d'une façon aussi insidieuse?

En raison, pensons-nous, de la disposition de la bronche de drainage, dont le rôle a été jadis si bien décrit par M. Ameuille. Ici la bronche est si parfaitement placée qu'aucun produit pathologique ne peut séjourner dans la cavité. Toute sécrétion des parois, au fur et à mesure qu'elle se forme, s'évacue et va se perdre dans l'arbre bronchique. Rien ne peut s'accumuler ; aucun crachat ne se forme, qui provoquerait toux expulsive et résorption toxique.

Notons, en second lieu, que le seul signe d'activité focale (en dehors de l'examen radiographique) a été une légère sensibilité spontanée de l'épaule.

La douleur, même légère, comme signe d'activité d'une lésion pulmonaire, nous a souvent paru avoir la valeur d'un signal d'alarme. Elle s'associe, en règle, à d'autres symptômes, ce qui n'a pas été ici le cas.

Remarquons enfin la rapidité avec laquelle la caverne a paru se fermer, et aussi sa réouverture rapide, avec accompagnement d'une poussée périfocale, donnant, cette fois, fièvre et signes d'auscultation, mais toujours sans toux ni expectoration, le drainage étant resté parfait.

Il ne s'agissait certainement pas d'aspects dus à des conditions différentes de prises de clichés, d'abord parce que les clichés étaient obtenus avec la même incidence, par la même radiographe, à l'aide du même appareil ; ensuite parce que l'examen radioscopique, pratiqué chaque fois en différentes positions, confirmait la présence ou l'absence de l'image cavitaire.

Les images des cavernes sont habituellement très semblables, d'un cliché à l'autre, sauf évolution régulière, soit vers l'agrandissement de la cavité, soit vers l'accolement de ses parois.

Mais il est exceptionnel d'observer, quoiqu'ils aient déjà été signalés, en particulier par Morin et Waitz (1), ces aspects successifs d'une caverne qui s'ouvre, puis se ferme, puis s'ouvre à nouveau comme ferait un accordéon.

(1) Morin et Waitz, Variations de taille rapides et accentuées d'une caverne pulmonaire (*Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, 12 janv. 1929).

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 2625-29. — Corbeil. Imprimerie Crété.

AORTITE ABDOMINALE

PAR

Louis RAMOND

Médecin de l'hôpital Laennec.

Préambule. Historique. — L'inflammation de l'aorte abdominale était déjà bien connue depuis longtemps, *au point de vue anatomo-pathologique*, quand Potain, en 1898, dans ses *Cliniques de la Charité* et J. Teissier (de Lyon), en 1908, l'ont individualisée comme *syndrome clinique* en faisant connaître les signes qui permettent d'en faire le diagnostic du vivant des malades.

Depuis cette époque de nombreux travaux, publiés soit en Allemagne et en Autriche, sous la signature d'Ortner, Nothnagel, Pal, soit en France, ont étendu largement nos connaissances sur cette affection. Parmi les auteurs français qui se sont spécialement occupés d'elle il faut nommer : Lœper, Castaigne et Gouraud, Colombe, Bénech, Marquézy, et, plus récemment, Laubry, Mougeot et Walser qui ont étudié avec soin l'*aortite postérieure*, dont l'aortite abdominale fait partie, et Gutmann et Daniel Routier qui ont décrit l'*aortite abdominale atténuée*.

A lire dans tous les articles consacrés à l'aortite abdominale les nombreux signes qu'on a signalés comme particuliers à cette inflammation aortique, on pourrait croire facile son diagnostic. Ce serait une erreur profonde, car, en pratique, il est souvent malaisé de reconnaître l'aortite abdominale, parce qu'il n'y a pas un seul de ses symptômes qui soit pathognomonique, tandis que la plupart d'entre eux ne sont que des signes d'emprunt propres à égarer le diagnostic plutôt qu'à le corroborer.

Néanmoins, il est des cas où la réunion d'un grand nombre des signes du syndrome isolé par Potain et J. Teissier permet de dépister l'aortite abdominale.

Je vais vous en donner un exemple en vous rapportant l'observation clinique d'une malade que j'ai eu l'occasion d'observer récemment. A ce propos, j'ai l'intention de vous résumer ce qu'il convient que vous sachiez sur l'aortite abdominale.

Observation clinique. — Mme X... est une alerte petite vieille de quatre-vingts ans passés. Elle a encore bon œil, bonne oreille... et bonne langue aussi, ce qui lui permet de raconter en détail et avec précision les troubles qui l'amènent à consulter à la fin du mois de novembre dernier.

Elle souffre, dit-elle, depuis dix-huit mois, de *crises douloureuses abdomino-thoraciques* extrêmement pénibles et angoissantes.

Ces crises sont constituées par des crampes épigastriques atroces, irradiant en ceinture autour de la taille, remontant dans le thorax avec sensation de constriction des deux seins, s'élevant jusque dans les épaules pour redescendre dans les bras, le gauche principalement, atteignant même parfois la mâchoire qu'elles font serrer. Ces douleurs à type nettement constrictif s'accompagnent d'une angoisse poignante. En proie à l'impression que de telles douleurs ne peuvent durer sans entraîner de graves complications et la mort peut-être, cette pauvre femme est alors dans une agitation considérable. Elle cherche sans cesse une position qui la soulage, et ne la trouve pas ; elle marche, se couche, s'asseoit, se relève, se recouche... alternativement sans que ses douleurs et son angoisse se calment le moins du monde, mais aussi — fait important à remarquer — sans que tous ces mouvements augmentent ses malaises.

Ces crises sont longues ; elles durent une demi-heure, une heure, quelquefois jusqu'à deux heures (exceptionnellement, l'une d'elles, il y a un mois, s'est prolongée de deux heures de l'après-midi jusqu'à six heures du soir).

Elles se terminent progressivement, insensiblement. Leur fin est souvent — mais pas toujours — accompagnée de vomissements alimentaires ou de simples régurgitations de suc gastrique amer. Ces vomissements, qui ne suivent que les crises particulièrement violentes, ne soulagent pas la malade.

Les crampes douloureuses surviennent spontanément, sans cause occasionnelle apparente. Elles n'ont aucun horaire fixe. Elles se produisent aussi bien le matin que le soir ou la nuit. Cependant, elles paraissent plus fréquentes pendant les périodes digestives.

Elles se répètent à intervalles variables, et leur fréquence ainsi que leur intensité s'accroissent avec le temps. Tandis qu'elles ne se montraient qu'une fois par mois au début, elles se manifestent maintenant environ toutes les semaines.

Dans l'intervalle des crises, il n'existe aucun phénomène morbide, si ce n'est une sensation permanente de tension douloureuse à l'épigastre.

Les antécédents de Mme X... sont instructifs.

1° Elle a toujours souffert de l'estomac depuis l'âge de vingt ans. Elle avait fréquemment *des brûlures, des crampes gastriques*, mais elle ne vomissait jamais.

2° Il y a sept ans, elle a présenté des *accès de douleurs rétro-sternales avec angoisse atroce* provoqués par un effort et qui la clouaient sur place pendant quelques secondes à une demi-minute au maximum. Ces accès ne se sont manifestés que pendant une année ou deux. Ils ont depuis lors complètement cessé de se produire.

3° Un an après leur début, des crises de *syncope locale des doigts* avec de très vives douleurs dans les avant-bras et les bras ont fait porter, paraît-il, le diagnostic de « névrite » et motivé une consultation du Dr Babinski à la Pitié. Il semble bien que l'éminent neurologiste ait conclu à l'existence de troubles circulatoires d'origine artérielle.

4° Deux ans plus tard est survenu un syndrome typique de *claudication intermittente artérielle des membres inférieurs* qui a disparu à son tour depuis deux ans.

En dehors de ces différents épisodes pathologiques il n'y a rien d'autre à retenir des antécédents de cette malade.

Mariée à un homme qui est mort à soixante ans de

mal de Bright, elle n'a jamais eu d'enfants ni de fausses couches.

L'attention étant attirée vers l'épigastre par l'histoire précédente, c'est par l'exploration de cette région que l'on commence l'EXAMEN.

A l'inspection, le ventre est normal. Mais, à la palpation, on est immédiatement frappé par la perception d'une masse tumorale dure qui s'offre à la main dans le creux épigastrique. Cette masse, sensible à la pression, est située presque sur la ligne médiane ; elle a un grand axe vertical, mais elle est courbe et présente une convexité droite accentuée ; elle est pulsatile et même douée d'expansion. Il n'y a pas de doute qu'il s'agisse là d'une *aorte abdominale dilatée, allongée* et *incurvée.*

Les hypocondres sont souples. A gauche, l'estomac n'est pas sensible et la rate n'est pas perceptible. A droite, le foie ne déborde pas le rebord des fausses côtes ; la région vésiculaire n'est pas douloureuse.

L'intestin semble normal. Les reins ne sont pas appréciables à la palpation.

Au cœur, absolument régulier, on ne perçoit aucun bruit anormal ; même le second bruit aortique n'est pas claqué. D'ailleurs, la tension artérielle mesurée au Vaquez est bonne : 15 × 10.

Pourtant les artères périphériques sont dures et flexueuses. Cette constatation, jointe aux antécédents d'angine de poitrine, de claudication intermittente, de crises de syncope locale des doigts et à l'âge avancé du sujet, doit faire craindre l'existence d'une artérite progressive sténosante et oblitérante généralisée d'origine athéromateuse. Pour vérifier ce soupçon, on explore les artères périphériques à l'aide de l'appareil de Pachon. On trouve aux deux chevilles un indice oscillométrique de 0, et aux poignets un indice oscillométrique de 1/2 au poignet droit, 1/4 au poignet gauche ; le système artériel de cette femme est donc profondément touché par l'artérite chronique.

L'examen des autres appareils est négatif. Les poumons sont sains. Le système nerveux est indemne ; les réflexes tendineux sont partout normaux ; les réflexes pupillaires sont entièrement conservés. Les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

L'apyrexie est complète. L'état général est excellent sans aucun amaigrissement.

Discussion diagnostique. — En résumé, ce qui domine dans le cas actuel, ce sont des *crises douloureuses épigastriques avec irradiations dans le thorax, angoisse et vomissements,* le tout évoluant *chez une femme au passé digestif chargé* déjà de longue date, mais *ayant dépassé quatre-vingts ans* et *gravement entachée d'athérome artériel.*

La question qui se pose immédiatement à l'esprit, c'est de déterminer : 1° si l'on se trouve ici en face d'une *affection des voies digestives,* ou bien : 2° si l'on a affaire à un *syndrome d'origine vasculaire.*

Il est facile, en effet, d'éliminer chez cette femme un TROUBLE NERVEUX comme des *crises gastriques du tabes,* non seulement à cause des caractères cliniques des accès, de la rareté des vomissements, de l'absence d'asthénie, etc., mais surtout en raison de l'absence complète de tout signe de tabes.

I. — S'AGIT-IL D'UNE AFFECTION DES VOIES DIGESTIVES ?

Cela mérite discussion.

1° Je comprends fort bien qu'un confrère ait traité pendant un temps cette malade pour des accidents de *lithiase biliaire.* Il existe, effectivement, une *forme angineuse de la colique hépatique* dont les symptômes douloureux épigastriques et thoraciques accompagnés d'angoisse rappellent en tous points les accès dont souffre cette bonne vieille dame. D'autre part, son long passé dyspeptique à type hyperchlorhydrique avec crampes d'estomac ressemble fort au tableau de la lithiase biliaire à forme fruste.

Toutefois : les rapports des accès douloureux avec les repas sont peu nets ; les troubles digestifs concomitants sont nuls ; les vomissements sont inconstants et plutôt rares ; il n'y a jamais eu d'ictère après les crises ; la vésicule biliaire n'est pas sensible... En somme, aucun élément nettement hépatique ne vient souligner l'*origine biliaire* de ce syndrome angineux. Dès lors, n'est-il pas plus rationnel de le rattacher si possible à des troubles vasculaires, puisqu'il survient chez une personne dont les artères sont si manifestement malades?

2° Des raisons analogues me font rejeter l'hypothèse d'une *affection stomacale,* la note gastrique n'étant donnée que par des vomissements, d'ailleurs inconstants, tardifs, et sans aucun effet calmant sur la crise.

a. Certes, un *ulcus gastrique* ou *duodénal* peut fort bien engendrer des crises gastriques douloureuses et angoissantes, mais ces accès douloureux ont des rapports manifestes avec l'alimentation et la digestion ; ils s'accompagnent plus souvent de nausées, sinon de vomissements ; ils sont accessibles à une thérapeutique digestive ; ils surviennent chez de plus jeunes sujets ; leur nature est trahie par des troubles dyspeptiques qui persistent entre les crises, et elle est affirmée quelquefois par des hématémèses.

b. Quant au *cancer de l'estomac,* plus discutable encore chez une personne de cet âge, il est rarement aussi douloureux et il s'accompagne d'anorexie, de dyspepsie, d'anémie, de cachexie... signes qui font entièrement défaut chez cette dame, sans compter que la longue durée du syndrome — qui a débuté il y a un an et demi, je vous le rappelle — est incompatible avec l'hypothèse d'un épithélioma gastrique.

II. — En définitive, ON EN ARRIVE A INCRIMINER ICI DES TROUBLES VASCULAIRES.

1° En présence de douleurs aussi nettement constrictives et angoissantes, irradiant dans le

thorax, les bras et jusqu'à la mâchoire, on ne peut s'empêcher de penser à l'*angine de poitrine*. Précisément Mme X... a eu, il y a sept ans, des crises d'*angor pectoris*, et elle fait elle-même une grande différence entre les accès thoraciques, rétro-sternaux, avec sensation de mort imminente, qu'elle avait alors — accès provoqués par un effort, l'immobilisant sur place ; accès de courte durée — et les crises actuelles, à irradiations thoraciques et à caractère angoissant, c'est vrai, mais nettement abdominales, spontanées, beaucoup plus longues, et accompagnées d'une violente agitation.

2° Que sont donc ces crises qui rappellent par certains côtés l'*angor pectoris* et en diffèrent par d'autres? Peut-être des crises douloureuses dues à l'*aortite abdominale*? Eh bien, oui ! et il suffit d'y penser pour trouver dans le cas actuel tous les éléments confirmatifs de ce diagnostic. Je vous en fais juges.

Symptômes. — L'aortite abdominale se manifeste :

1° Par des *symptômes fonctionnels — signes accessoires ou indicateurs* de J. Teissier — qui attirent l'attention sur l'aorte abdominale ;

2° Par des *signes physiques — signes cardinaux ou essentiels* de J. Teissier — qui, seuls, permettent, quand ils sont suffisamment nombreux et nets, de certifier le diagnostic d'aortite abdominale.

I. **Symptômes fonctionnels** (*accessoires, indicateurs*). — *Inflammation de l'aorte abdominale*, l'aortite abdominale va se caractériser surtout, au point de vue fonctionnel :

1° Par des *douleurs*, comme tout processus inflammatoire ;

2° Par des *troubles gastro-intestinaux*, puisque les vaisseaux nourriciers de l'estomac, de l'intestin et des glandes digestives (foie, pancréas), ainsi, du reste, que de tous les viscères abdominaux, naissent de l'aorte abdominale.

1° Les **douleurs** sont les premières manifestations en date.

a. Au début, il s'agit de *douleurs sourdes*, intermittentes, siégeant à l'épigastre, à quelques centimètres au-dessus de l'ombilic, irradiant vers les fosses iliaques en suivant le trajet des artères iliaques (ce qui a une grande importance diagnostique, mais n'est pas constant), s'étendant même jusqu'aux membres inférieurs, aux testicules, ou remontant vers la base du thorax, ou encore se faisant sentir en arrière dans la colonne vertébrale.

b. Le plus souvent, ces douleurs sont *paroxystiques* et surviennent *par accès* : α) soit après un effort, β) soit spontanément.

α. Quand elles se produisent *après un effort*, on a affaire à un syndrome calqué sur l'*angor pectoris* d'effort : c'est l'*angor abdominal* (*angina abdominalis*) de Huchard, de Bacelli, de Pal.

Une douleur très vive, en étau, apparaît au creux épigastrique ou dans le voisinage de l'appendice xiphoïde. Elle ceinture la base du thorax, irradie dans la poitrine, mais ne descend généralement pas dans les bras.

Elle s'accompagne d'angoisse, de pâleur.

Elle immobilise le malade dans la position où il se trouvait quand elle est apparue.

Elle est suivie, au moment où elle va cesser, de nausées et d'éructations.

Ces accès sont de courte durée. Ils s'apaisent par le repos et les inhalations de nitrite d'amyle.

Ils peuvent se terminer brusquement par la mort subite à la suite d'une syncope.

Il ne pouvait être question de cette forme d'angor abdominal chez notre malade.

β. Mais l'aortite abdominale détermine aussi des *douleurs spontanées*, signalées pour la première fois par Ortner, qui apparaissent sous forme de *crises* — *crises gastralgiques* ou *entéralgiques* de Lœper — indépendamment de tout effort, parfois après une fatigue, une émotion, un repas indigeste, ou par suite de la position horizontale (Max Buch, Lœper), souvent sans cause apparente.

La douleur épigastrique prend le type d'une brûlure ou d'une crampe extrêmement violente, avec sensation de constriction, parfois de transfixion, et avec des irradiations dans le thorax, dans les lombes, dans les membres inférieurs. Il arrive dans certains cas que la rachialgie qu'elle provoque s'accompagne d'une lassitude douloureuse qui simule la parésie des membres inférieurs et s'oppose à la marche et à la station debout prolongée (J. Teissier).

Pendant la crise, le sujet est pâle et angoissé, mais il s'agite, se courbe en deux, se roule sur son lit ou à terre, prend la position génu-pectorale, pour trouver une attitude qui soulage sa douleur, et il y parvient quelquefois.

La durée de ces crises varie de quelques minutes à plusieurs jours ; elle est en général de deux à trois heures.

Leur terminaison est assez brusque: Elles laissent après elles un endolorissement abdominal sourd et profond.

Elles se répètent à intervalles irréguliers ; elles s'espacent ou se rapprochent sans raison.

2° Les **troubles gastro-intestinaux** font partie intégrante des crises douloureuses qui existent rarement seules.

Ces manifestations gastriques et intestinales associées aux douleurs sont toujours de même nature à chaque crise chez un malade donné.

a. Les *troubles gastriques* sont les plus fréquents. Ils consistent en : *nausées douloureuses* (Montagnon) ; *vomissements alimentaires ou muqueux* ; plus rarement en *éructations*, parfois très nombreuses (*forme aérophagique*) ; exceptionnellement en *hématémèses*.

D'après Teissier et d'après Grossmann, il y aurait souvent hyperchlorhydrie et hypersécrétion ; tandis que, d'après Carrière, il y aurait, au contraire, hypopepsie et hypochlorhydrie, avec motricité gastrique exagérée.

b. Les *troubles intestinaux* sont souvent isolés, indépendants des troubles gastriques avec lesquels ils alternent souvent.

La *constipation* est souvent opiniâtre. Elle peut même simuler l'obstruction ou l'occlusion intestinale, mais avec cette particularité, qui peut faire soupçonner le rôle de l'aortite abdominale dans sa genèse : qu'on ne voit se produire sous la paroi du ventre aucun mouvement péristaltique malgré la violence des coliques.

Le *météorisme abdominal* concomitant, léger ou marqué, généralisé ou partiel (localisé le plus souvent autour de l'ombilic et à droite, dans le territoire de la mésentérique supérieure) augmente encore les risques de confusion possible avec une crise d'obstruction ou d'occlusion intestinale.

La *diarrhée* est plus rare. Elle est faite de selles impérieuses, aqueuses, abondantes, constituant un véritable flux intestinal. Teissier a comparé ces crises diarrhéiques de l'aortite abdominale par œdème intestinal aigu aux crises d'œdème aigu du poumon secondaires à l'aortite supérieure.

Quelquefois il se produit des *crises mucorrhéiques*, représentées par des débâcles intestinales glaireuses et muco-membraneuses.

3° **Phénomènes réflexes.** — En dehors des manifestations fonctionnelles, douloureuses et digestives, les plus importantes, il peut se produire dans l'aortite abdominale, au moment des crises ou en dehors d'elles, des phénomènes réflexes divers : *a*) des *troubles circulatoires* ; *b*) des *troubles nerveux* ; *c*) des *troubles respiratoires* ; *d*) des *modifications de l'état général*.

a. Les TROUBLES CIRCULATOIRES, tels que des *palpitations*, des *intermittences*, perçues par le malade, sont facilement expliqués par la mise en jeu du réflexe sympathico-sympathique de François-Franck, Potain et Barié.

On constate aussi parfois des *battements épigastriques* douloureux, légers ou intenses, exagérés par la marche, la digestion, les émotions.

Enfin, on peut observer des *intermittences ventrales* de J. Teissier, qui consistent en une sensation d'arrêt momentané des battements cardiaques à l'épigastre, suivie d'un coup de bélier violent qui succède à la pause, après quoi la circulation reprend son rythme normal. Pour Teissier, l'intermittence ventrale tient à un spasme passager du diaphragme qui pince l'aorte, augmente par conséquent la pression dans l'aorte thoracique, ce qui entraîne l'arrêt du cœur. Ultérieurement, lorsque cesse le spasme diaphragmatique, la reprise de la circulation artérielle produit un afflux brusque du sang dans l'aorte abdominale.

b. Les TROUBLES NERVEUX sont représentés par des *vertiges*, — ce qui est fréquent ; par des *tendances lipothymiques*, principalement quand le sujet reste longtemps debout dans l'immobilité ; exceptionnellement par de l'*agoraphobie* ou par des *crises comitiales* dont Teissier a rapporté plusieurs cas, chez des individus prédisposés, il est vrai.

c. Comme TROUBLE RESPIRATOIRE, il faut signaler la *dyspnée*, qui peut n'être que légère, ne se produire qu'à l'effort ; mais qui peut aussi être vive et aller jusqu'à l'orthopnée avec un peu de cyanose. Montagnon a vu des crises dyspnéiques alterner avec des crises gastralgiques.

d. Les SYMPTÔMES GÉNÉRAUX qui accompagnent l'aortite abdominale sont : l'*asthénie ;* la *fatigabilité* très grande qu'éprouvent les malades ; leur *amaigrissement*, lorsque les crises se répètent ; l'*albuminurie*, qui est assez fréquente.

Ces derniers troubles faisaient entièrement défaut chez notre bonne vieille, toujours alerte et en apparence bien portante entre ses accès. Mais, vraiment ! ne trouvez-vous pas que ses crises douloureuses étaient littéralement calquées sur celles de l'aortite abdominale? N'avait-elle pas d'ailleurs, comme dans la plupart des cas d'aortite abdominale d'origine athéromateuse, d'autres symptômes qui trahissaient l'atteinte de son système vasculaire artériel : de l'*angor pectoris* par aortite thoracique, de la claudication intermittente par artérite des membres inférieurs, du syndrome de Raynaud par artériolite périphérique?

Du reste, le soupçon d'aortite abdominale ayant été éveillé par les *signes fonctionnels indicateurs*, si caractéristiques, qui l'avaient amenée à demander un conseil médical, le seul moyen de le confirmer, c'était de chercher chez cette malade les *signes objectifs essentiels* de l'aortite abdominale fournis par l'examen physique. Or,

vous allez voir qu'elle en présentait les principaux.

II. **Signes physiques** (*essentiels, cardinaux*). — Les signes physiques de l'aortite abdominale sont de deux ordres :

1° Des *signes locaux*, fournis par les modifications de l'aorte abdominale appréciables à l'inspection, à la palpation et à l'auscultation de ce vaisseau.

2° Des *signes à distance*, secondaires à des modifications de la circulation dans les territoires vasculaires abdominaux ou périphériques (membres inférieurs), tributaires de l'aorte abdominale.

A. Les **signes locaux**, signalés par Potain dès ses premières leçons, tiennent essentiellement à ce que l'aorte est *enflammée*.

Elle est donc *douloureuse*.

Elle a ses *parois tuméfiées* et, par conséquent, moins élastiques qu'à l'état normal. Il en résulte, puisqu'il s'agit d'un organe creux, que :

1° Elle est *dilatée* ;

2° Elle est *allongée* ;

3° Elle est, enfin, *incurvée* et, en conséquence, *plus mobile* que d'ordinaire, puisqu'elle n'est plus fixée que par ses deux extrémités.

Ces modifications forment une *triade symptomatique*, indiquée déjà par Potain et faite de :

1° *Douleur au niveau de l'aorte abdominale ;*

2° *Elargissement de l'aorte abdominale ;*

3° *Incurvation* et *mobilité de l'aorte abdominale* par suite de son *allongement*.

Voici comment ces divers symptômes se manifestent à l'examen physique du malade.

a. A l'*inspection :* α) on ne voit le plus souvent *rien d'anormal*, comme chez notre vieille femme ; β) on aperçoit quelquefois des *battements épigastriques* d'origine aortique.

b. A la *palpation :* α) on retrouve ces *battements épigastriques*, quelquefois simples, quelquefois expansifs, mais sans valeur diagnostique puisqu'on en voit de semblables chez certains sujets amaigris ou fortement cambrés, ou encore dans l'aortisme simple, chez des névropathes ou des hypertendus.

Mais la palpation est surtout instructive en faisant découvrir les *signes locaux capitaux* qui témoignent de l'inflammation de l'aorte abdominale ; 1° son élargissement ; 2° son incurvation; 3° sa mobilité ; 4° sa sensibilité à la palpation ; 5° la contracture des muscles grands droits de l'abdomen.

β) *L'élargissement de l'aorte* s'apprécie en prenant l'aorte abdominale entre le pouce et les deux premiers doigts, et en comparant son calibre à celui de l'aorte d'un sujet normal. Cette appréciation ne peut être faite que si le malade est maigre et s'il a une paroi abdominale souple ; dans le cas contraire, elle est impossible : que le sujet soit trop gras, ou que la douleur à la palpation de l'aorte provoque la vigilance de la paroi du ventre. D'ailleurs, l'absence de point de comparaison — car on n'a guère l'habitude de palper l'aorte abdominale — rend très difficile l'évaluation du degré d'élargissement de ce vaisseau, que l'on reconnaît aisément comme aorte à ce qu'il est animé de battements et doué d'expansion.

γ) *L'incurvation de l'aorte abdominale*, fixée à ses deux extrémités, en haut par le diaphragme et en bas par sa bifurcation en deux artères iliaques primitives, est la conséquence de son allongement. L'aorte se dévie généralement à gauche du rachis, formant une courbure à concavité droite, contrairement au cas actuel où elle est concave à gauche, ce qui est moins fréquent, sans être exceptionnel.

δ) *La mobilité de l'aorte est augmentée* par suite de son allongement et de son incurvation qui la libère de ses moyens de fixité,; elle se déplace aisément sous la pression des doigts.

Dans certains cas, les déplacements de l'aorte abdominale sont spontanés, et ce signe aurait pour Potain et Teissier une très grosse valeur diagnostique. Dans un cas, Teissier a trouvé du jour au lendemain l'aorte abdominale tantôt dans la fosse iliaque gauche, tantôt à plusieurs centimètres à droite de la colonne vertébrale.

ε) La *douleur provoquée par la palpation de l'aorte* est un fait caractéristique, mais non pathognomomique, d'aortite abdominale. C'est une douleur aiguë, parfois intolérable, limitée à la paroi aortique depuis l'appendice xiphoïde jusqu'à la bifurcation de l'aorte abdominale, et dont le maximum siège le plus souvent, d'après Bénech, un peu au-dessus de l'ombilic. Elle irradie vers les régions voisines, spécialement le long des artères iliaques primitives et externes dont la palpation peut être douloureuse, de même que celle des artères fémorales.

Pratiquée en dehors des crises douloureuses, la palpation de l'aorte abdominale, si l'on insiste trop, peut déclencher une crise douloureuse paroxystique.

Faite au moment d'une crise douloureuse gastro-intestinale, elle détermine une douleur à la pression particulièrement vive, et elle peut provoquer une série de réflexes divers — angoisse, lipothymies, bouffées de chaleur, sueurs... et même (dans un cas de Teissier) une attaque épileptiforme.

ζ) La *contracture vigilante des muscles grands*

droits de l'abdomen, par réaction de défense, est un corollaire fréquent de cette douleur profonde provoquée. Elle est souvent limitée à un muscle (le gauche) ou un segment de muscle (le supérieur). Elle est d'intensité variable, invincible ou réductible par pression lente et continue des mains qui palpent l'abdomen. Elle gêne souvent d'une façon considérable l'exploration de l'aorte et s'oppose à la découverte des signes locaux.

c. L'*auscultation* est d'un intérêt bien moindre que la palpation. Roch (de Genève) a bien indiqué les renseignements que peut donner ce procédé d'examen.

α) En général, on n'entend *rien d'anormal.* Le stéthoscope, quelle que soit la pression qu'il exerce sur l'aorte, ne fait percevoir qu'un bruit systolique — un simple « ton », — ce qui est normal.

β) Assez souvent on perçoit au stéthoscope, au niveau de l'aorte, un *souffle systolique* plus ou moins intense, Quand on est obligé de comprimer l'artère pour le percevoir, ce souffle n'a pas de signification pathologique ; mais lorsqu'on l'entend sans compression, on est en droit de l'attribuer à de l'aortite abdominale (les modifications de calibre du vaisseau engendrant le souffle), et, sans le considérer comme un symptôme décisif, d'en faire un argument de plus en faveur de cette affection, en le joignant aux autres symptômes que nous venons de passer en revue.

γ) La perception d'un *double souffle, systolique et diastolique*, localisé ou se propageant jusque dans les artères iliaques et dans les fémorales, a une valeur diagnostique bien plus grande; mais c'est une curiosité exceptionnelle. Ce double souffle ne s'entend guère, sans compression de l'aorte par le stéthoscope, que dans les cas d'aortite abdominale avec anévrysme. Perçu seulement en comprimant l'artère, il est symptomatique de l'insuffisance aortique.

Si chez notre vieille malade on ne trouvait aucun souffle à l'auscultation de l'aorte abdominale, on constatait l'existence des signes physiques principaux de l'aortite abdominale : l'élargissement, la déviation et la mobilité anormale par allongement de l'aorte abdominale, la douleur provoquée exclusivement sur son trajet.

d. L'*exploration radiologique* aurait-elle pu fournir d'utiles renseignements et venir renforcer les présomptions du diagnostic? Oui, certainement, dans une certaine mesure; et elle est souvent mise en œuvre, en effet, dans des cas analogues.

α) Il ne faut pas trop compter cependant sur l'examen radiologique pour apprécier *directement* l'état de l'aorte abdominale.

Effectivement, si, *théoriquement, l'examen de l'abdomen aux rayons X après pneumo-péritoine*, ou mieux *après insufflation gastro-colique*, est capable de montrer parfois, au cas d'aortite abdominale, l'aorte élargie et faisant nettement saillie à gauche au-devant de la colonne vertébrale, tandis qu'une aorte normale, plaquée sur le rachis, ne se voit pas, *pratiquement*, cette exploration, parfois précieuse pour mettre en évidence un anévrysme, laisse souvent passer inaperçu un simple élargissement de l'aorte abdominale, et cela d'autant plus facilement que le foie, augmenté de volume, cache souvent l'aorte.

β) C'est *indirectement* donc que la radiologie peut concourir à augmenter les probabilités du diagnostic d'aortite abdominale :

1° En ne montrant *aucun signe radiologique d'une affection gastrique* ou *vésiculaire* susceptible d'être confondue avec l'aortite abdominale ;

2° En révélant des *symptômes radiologiques d'aortite thoracique* :

a. Dilatation de la crosse aortique avec augmentation du diamètre de sa portion ascendante ;

b. Présence d'un ruban foncé — qui n'est autre que l'aorte thoracique élargie — en avant de la colonne vertébrale en position oblique antérieure droite et surtout en position oblique postérieure gauche, position de choix pour examiner l'aorte thoracique descendante.

Je n'ai pas jugé nécessaire d'obliger notre bonne vieille consultante à subir ces examens, tant l'artérite chronique m'a paru avérée chez elle par les symptômes fonctionnels dont elle avait souffert — angine de poitrine, syncope locale des extrémités, claudication intermittente artérielle — et par les signes physiques constatés au niveau de ses artères périphériques — induration des parois, diminution ou disparition de l'indice oscillimétrique, manifestations qui nous ont, du reste, empêché d'apprécier chez elle certains symptômes à distance de l'aortite abdominale.

B. Les **signes à distance** de l'aortite abdominale sont fournis par l'exploration de la circulation en aval et en amont de l'aorte abdominale malade, et par la comparaison des résultats obtenus

Les deux plus importants sont : 1° l'*hypertension de la pédieuse* ; 2° la *rupture du synchronisme normal du pouls radial et du pouls fémoral avec précession du pouls fémoral.*

1° L'HYPERTENSION DE LA PÉDIEUSE — SIGNE DE LA PÉDIEUSE DE TEISSIER — a été mise en évidence par J. Teissier en 1902 à l'aide du *sphygmomanomètre de Potain.*

Alors que, normalement, avec cet appareil,

la pression artérielle systolique est plus élevée en moyenne de 1cm,5 à 2 centimètres à la radiale qu'à la pédieuse; dans l'aortite abdominale, elle est égale ou supérieure de 1 à 3 centimètres à la pédieuse à ce qu'elle est à la radiale, ce que J. Teissier mettait sur le compte de la vasoconstriction des vaisseaux des membres inférieurs secondaire à l'irritation aortique.

Aujourd'hui, on ne se sert plus de l'appareil de Potain pour mesurer la tension artérielle, mais de *ceux de Pachon, de Riva-Rocci et de Vaquez-Laubry*, et on met la manchette au-dessus des malléoles, de sorte qu'on mesure la pression non plus à la pédieuse, mais au niveau des artères tibiales dans leur partie terminale. Que devient dans ces conditions le signe de la pédieuse?

Avec les *appareils de Riva-Rocci et de Vaquez-Laubry* (méthode palpatoire ou auscultatoire) la tension artérielle systolique, mesurée en décubitus dorsal, est pratiquement la même dans les humérales et dans les tibiales (Gallavardin, Laubry), de sorte que la simple égalité de pression dans les artères des membres supérieurs et des membres inférieurs n'est pas un signe d'aortite abdominale comme le pensait Teissier. Mais l'hypertension artérielle aux membres inférieurs comparativement à ce qu'elle est aux membres supérieurs conserve la valeur diagnostique que lui attribuait l'éminent professeur lyonnais. Elle n'est cependant pas pathognomonique, puisqu'elle est constante dans l'insuffisance aortique, quelle qu'en soit l'origine (par sclérose consécutive de l'aorte abdominale, pense Laubry) et se voit dans certaines inflammations des viscères abdominaux.

Avec l'*appareil de Pachon* (méthode oscillatoire), le signe de la pédieuse est plus difficilement appréciable, puisque Gallavardin admet que la tension artérielle systolique prise avec cet instrument, en position couchée, dépasse à l'état normal de 2 à 6 centimètres celle des membres supérieurs.

Nous n'avons pas pu, chez notre malade, apprécier l'état de la tension artérielle aux membres inférieurs en raison de la disparition complète des battements artériels dans les tibiales et dans la pédieuse, et de la nullité de l'indice oscillométrique au niveau des deux cous-de-pied. Est-ce là une rareté? et cette constatation allait-elle à l'encontre du diagnostic d'aortite abdominale?

Certes non ! car il n'est pas rare, dans cette affection, que l'on trouve, au lieu de l'hypertension artérielle dans la pédieuse, de l'*abaissement de la pression dans les artères fémorales et tibiales* et une *diminution considérable de l'amplitude des oscillations de l'appareil de Pachon* à leur niveau, quand le calibre vasculaire est rétréci par des plaques d'athérome au-dessus de l'origine des artères iliaques. Alors, comme chez notre vieille cliente, il y a généralement *claudication intermittente* des membres inférieurs.

Remarquez, je vous prie, que l'*étude de la pression artérielle générale* est sans intérêt pour le diagnostic de l'aortite abdominale.

La tension artérielle est d'habitude normale — c'était ici le cas —, mais elle peut être élevée.

2° L'ASYNCHRONISME RADIO-FÉMORAL PAR PRÉCESSION DU POULS FÉMORAL a été signalé par Laubry, Mougeot et René Giroux.

Voici en quoi consiste ce symptôme. Tandis que, normalement, le pouls radial au poignet et le pouls fémoral à la racine de la cuisse sont synchrones — *isochronisme radio-fémoral physiologique* —, dans l'aortite abdominale, par suite de l'accélération de l'onde pulsatile le long de la paroi indurée de l'aorte, il y a précession du pouls fémoral de 1/40e à 1/20e de seconde sur le pouls radial.

Ce signe, nous n'avons pas pu le rechercher en raison des difficultés pratiques de sa mise en évidence, puisque seule la *méthode graphique* est capable de le révéler.

Comme signes à distance de l'aortite abdominale, on a signalé encore : des *modifications de certaines températures locales* et le *signe de la splénique*.

3° Les MODIFICATIONS DE CERTAINES TEMPÉRATURES LOCALES consistent en une *élévation notable de la température rectale* sans élévation parallèle de la température buccale ou axillaire, ce que l'on attribue à l'éréthisme de la circulation abdominale (Strjemetchna).

Parfois l'hyperthermie rectale ne se manifeste qu'après un effort, une émotion, le travail digestif.

Parfois cette hyperthermie locale, au-dessus de 38°, est permanente, persiste pendant des semaines et des mois sans aucun autre signe de fièvre et sans accélération du pouls.

4° Le SIGNE DE LA SPLÉNIQUE, de Lœper, n'est autre que la perception dans l'hypocondre gauche, assez loin de l'aorte, d'une artère dure, sinueuse, qui est l'artère splénique à laquelle l'artérite s'est propagée.

Formes cliniques. — A. — A côté de la *forme complète*, à grand fracas, que je viens de vous décrire, il existe des **formes symptomatiques** nombreuses suivant que les manifestations cliniques prédominent dans le territoire d'irrigation de l'une ou l'autre des branches de l'aorte abdominale.

1° Les FORMES GASTRIQUES comprennent un certain nombre de variétés :

a. La *forme gastralgique* de Gutmann et Daniel Roudier est une *forme atténuée d'aortite abdominale*, exclusivement caractérisée par des douleurs gastriques siégeant à l'épigastre et rythmées par les repas, avec deux paroxysmes : l'un postprandial léger (pesanteur, tension stomacale) ; l'autre tardif, trois ou quatre heures après l'ingestion alimentaire, plus pénible, avec sensation de crampe constrictive. Ces crises douloureuses ont quelques particularités intéressantes pour leur diagnostic : elles surviennent, non pas par périodes, mais tous les jours ; elles ne sont jamais supprimées par des alcalins ou par des aliments ; elles peuvent être réveillées, en dehors des périodes digestives, par des efforts, des fatigues... (la montée d'un escalier, le fait de « pousser » glotte fermée, etc.).

b. La *forme dyspeptique* est une forme gastralgique accompagnée de vomissements muqueux ou hémorragiques.

On en distingue deux types : α) la *forme à type d'ulcère de l'estomac* ; β) la *forme à type de cancer de l'estomac*.

c. La *forme aérophagique* se fait remarquer par l'importance du ballonnement abdominal, la fréquence et la violence des éructations, des barborygmes et des évacuations gazeuses par l'anus.

2° Les FORMES INTESTINALES sont également nombreuses. On les divise en :

a. *Formes uniquement douloureuses*, constituées par des crises entéralgiques ;

b. *Formes pseudo-occlusives* ou *pseudo-péritonéales*, où dominent la constipation, le météorisme ;

c. *Formes dysentériformes* ou *cholériformes ;*

d. *Formes à type d'entéro-colite muco-membraneuse ;*

e. *Formes simulant l'ulcus duodénal.*

3° En opposition avec tous les cas où la séméiologie de l'aortite abdominale se montre très riche, sinon caractéristique, il y en a d'autres où l'inflammation de l'aorte abdominale reste latente : ce sont les *formes latentes*, qui peuvent le rester jusqu'à la fin et n'être qu'une découverte d'autopsie, mais qui se révèlent bien souvent par l'apparition d'une des complications de la maladie que nous allons étudier dans un instant.

B. — Je ne fais que vous signaler aussi maintenant l'existence de **formes évolutives** et de **formes étiologiques** de l'aortite abdominale, me réservant d'y revenir tout à l'heure quand nous parlerons de l'évolution de l'aortite abdominale et de son diagnostic étiologique.

Diagnostic. — I. **Diagnostic positif.** — Quand, dans les cas absolument typiques, sont réunis la plupart des symptômes de l'aortite abdominale que je viens de vous rappeler, le diagnostic positif de cette affection est assurément facile.

Malheureusement, il n'est pas fréquent qu'il en soit ainsi, parce que le syndrome de l'aortite abdominale reste souvent fruste et parce que ses signes fonctionnels — de présomption — n'ont rien de pathognomonique, sont polymorphes et, constitués par des phénomènes réflexes associés, égarent plus encore le diagnostic qu'ils ne l'aident. Quant aux signes physiques — essentiels —, ils font souvent défaut, et ils sont, d'ailleurs, de découverte et d'interprétation difficiles.

Dans ces conditions, vous comprenez l'importance que prend fréquemment la discussion du diagnostic différentiel quand il s'agit de reconnaître l'aortite abdominale en présence d'un syndrome qui pose la question de sa possibilité.

II. **Diagnostic différentiel.** — Le problème est celui de *toutes les crises douloureuses abdominales hautes*.

a. En général, à cause de leur fréquence, on envisage d'abord l'hypothèse de l'une ou l'autre des COLIQUES ABDOMINALES : 1° *colique hépatique ;* 2° *colique néphrétique ;* 3° *colique intestinale* (par *colite muco-membraneuse*, *appendicite*, *occlusion intestinale*, *cancer du gros intestin*). Dans tous ces cas, l'anamnèse, l'examen des selles, des urines, la palpation du foie, des reins, du côlon... permettent d'ordinaire de préciser le diagnostic.

Vous vous souvenez que, chez notre malade, nous avons sérieusement pensé à l'origine biliaire des accidents et envisagé le diagnostic de *forme angineuse de la colique hépatique* avant de l'écarter définitivement pour les raisons que je vous ai déjà exposées.

4° Les *coliques de plomb* ne méritent discussion que si le syndrome douloureux abdominal survient chez un sujet exposé professionnellement ou accidentellement (ce qui est rare) à l'intoxication saturnine. Là encore, les antécédents, la constatation de stigmates de saturnisme (liséré gingival de Burton, tatouage de la face interne des joues ou taches de Gubler, parotidite chronique, etc.), l'importance des vomissements et de la constipation, la durée prolongée des manifestations... sont les meilleurs éléments du diagnostic en faveur de l'origine saturnine des accidents.

b. C'est surtout avec toutes les *crises solaires* déterminées par les affections des organes capables d'irriter le plexus solaire, comme le fait l'aorte abdominale enflammée, que l'aortite abdominale risque d'être confondue.

Quels sont donc les viscères voisins du plexus solaire? Ce sont : en avant, le pancréas et l'estomac ; en arrière, indépendamment de l'aorte, les capsules surrénales. Vous ne serez pas surpris, par conséquent, d'apprendre que c'est avec les maladies de l'estomac, du pancréas, des capsules surrénales, et même avec les affections aortiques autres que l'aortite abdominale, sans compter avec les maladies du système nerveux qui frappent directement le grand sympathique, qu'on est le plus souvent obligé de discuter le diagnostic de l'aortite abdominale.

1° Les AFFECTIONS GASTRIQUES à distinguer de l'aortite abdominale sont :

α. Quelquefois la *gastrite alcoolique* et l'*hyperchlorhydrie simple* ;

β. Mais surtout le *cancer de la face postérieure de l'estomac* ;

γ. L'*ulcus de la petite courbure*, principalement l'*ulcus perforant intrapancréatique*, en particulier quand il se transforme en *ulcéro-cancer* ;

δ. L'*ulcus duodénal* ou *pyloro-duodénal* (ces diagnostics avec des affections ulcéreuses du tube digestif sont d'autant plus difficiles parfois que l'aortite abdominale peut se compliquer d'hématémèse ou de melæna) ;

ε. L'*urémie à forme digestive* — *gastrique* — qu'on reconnaît pourtant à la fréquence des vomissements, à l'anémie des sujets, au taux élevé et constant de l'urée dans le sang.

2° Parmi les MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX susceptibles de donner de violentes crises solaires, il faut signaler le *tabes*.

Les *crises gastriques tabétiques* se différencient des crises douloureuses de l'aortite abdominale par : leur début et leur terminaison brusques; l'importance des troubles digestifs ; l'abondance, la constance des vomissements et leur caractère incoercible, la concomitance d'autres manifestations de tabes, les antécédents et les stigmates de syphilis, etc.

3° Le *cancer du corps du pancréas*, en donnant naissance au *syndrome pancréatico-solaire de Chauffard*, réalise, lui aussi, un tableau clinique qui se rapproche de celui de l'aortite abdominale, mais la douleur y est plus accusée à gauche de la ligne médiane ; on perçoit à la palpation une tumeur abdominale (qui peut être pulsatile, il est vrai, — *forme pseudo-anévrysmatique* de Pic et Tolot — ce qui contribue à augmenter la confusion) ; l'amaigrissement est rapide et aboutit en peu de temps à la cachexie ; il y a quelquefois glycosurie et mélanodermie.

4° Dans les MALADIES DES CAPSULES SURRÉNALES, dans l'*insuffisance surrénale pure* et dans la *maladie d'Addison*, il y a bien des crises douloureuses abdominales et des troubles gastro-intestinaux comme dans l'aortite abdominale, mais l'asthénie est profonde et l'hypotension artérielle est considérable.

5° Enfin, lorsqu'on aboutit à la conclusion qu'il s'agit bien d'une MALADIE DE L'AORTE, encore faut-il arriver à discerner si l'on est réellement en face d'une aortite abdominale.

α. L'*angine de poitrine*, surtout dans sa *forme pseudo-gastralgique*, a de nombreux points de ressemblance avec les crises douloureuses et gastro-intestinales de l'aortite abdominale. Vous n'avez certainement pas oublié que nous avons envisagé la possibilité de l'*angor pectoris* dans le cas clinique objet de cette conférence, et je ne reviens pas sur les arguments qui nous ont fait abandonner cette hypothèse. L'examen du cœur et de l'aorte thoracique, la mesure de la pression artérielle générale sont toujours indispensables pour se faire une opinion définitive sur ce point particulier de diagnostic différentiel.

β. L'*aortisme simple*, fréquent chez des sujets nerveux ou atteints d'une affection abdominale, peut engendrer des troubles fonctionnels analogues à ceux de l'aortite abdominale, mais les signes objectifs essentiels de l'aortite manquent toujours, en particulier le signe de la pédieuse.

γ. Un *anévrysme de l'aorte abdominale* ou *du tronc cœliaque* a de nombreux points de ressemblance avec l'aortite abdominale, mais s'en distingue par la perception dans le ventre d'une tumeur pulsatile et douée d'expansion, par le retard et la diminution du pouls fémoral par rapport au pouls radial, par l'absence d'hypertension dans la pédieuse.

Quand on est parvenu, comme nous y sommes arrivés dans notre cas, à affirmer le diagnostic d'aortite abdominale, il est indispensable, pour fixer le pronostic et établir le traitement convenable, de rechercher la cause de cette aortite.

III. Diagnostic étiologique (*Etiologie et anatomie pathologique succincte*). — En effet, si, cliniquement, l'aortite abdominale est, en raison de sa topographie — sa localisation sur l'aorte abdominale — un *syndrome* toujours semblable, quelle que soit sa cause.

Aux points de vue étiologique et évolutif, il y a — comme Minet, Leclercq et Holleau l'ont montré — *deux formes* très distinctes d'aortite abdominale — *deux véritables maladies différentes* — qui conditionnent ce syndrome :

1° *La forme aiguë ;*

2° *La forme chronique.*

1° La FORME AIGUE (qu'on n'a jamais observée

dans l'enfance) se voit chez des *adolescents* et des *adultes jeunes*, de préférence chez des *femmes*, à cause, pense-t-on, de l'*influence prédisposante* des ptoses viscérales, de la lithiase biliaire, de certaines habitudes professionnelles.

De fait, on a incriminé comme *causes occasionnelles* de l'aortite abdominale : le travail professionnel exagéré, le traumatisme, le surmenage, l'action locale du froid... Par exemples : un infirmier de la Charité, observé par Potain, qui a fait de l'aortite abdominale aiguë après être resté exposé pendant longtemps à un froid vif devant un carreau ouvert par mégarde ; les deux femmes vues par Teissier, dont l'une faisait un usage désordonné de sa machine à coudre, et dont l'autre avait été prise de son aortite après avoir lavé longtemps par un grand froid en appuyant violemment sa planche à linge sur son creux épigastrique.

En réalité, tous ces facteurs ne représentent que des causes occasionnelles de l'aortite abdominale aiguë, dont la *cause déterminante* est une *infection*, une *intoxication* ou une *auto-intoxication*.

Parmi les *infections*, on trouve, à l'origine de l'aortite abdominale aiguë, le plus souvent le rhumatisme articulaire aigu et la grippe, quelquefois la tuberculose (admise par Potain et Teissier), plus rarement le paludisme, les fièvres éruptives (rougeole, scarlatine, peut-être variole) et la fièvre typhoïde.

J. Teissier pensait que l'aortite abdominale n'était presque jamais syphilitique. On estime, au contraire, actuellement avec Achard, avec Clerc et Clarac, avec Étienne, avec Grenet, Levent et Pélissier, en se fondant sur des arguments cliniques et sérologiques et en tenant compte de l'intervention si fréquente de la syphilis dans la production de l'inflammation des autres segments aortiques, que la spécificité doit jouer un rôle important dans l'étiologie de l'aortite abdominale.

Le *saturnisme* a été invoqué comme cause déterminante dans certains cas.

Dans d'autres on a accusé la *goutte* ou l'*urémie*, dans laquelle on a pu voir des crises d'aortite abdominale alterner avec des accès dyspnéiques.

Ces divers agents infectieux, toxiques ou autotoxiques n'agissent pas sur l'aorte abdominale toujours de la même façon pour en produire l'inflammation aiguë.

a. Parfois ils frappent d'emblée, d'une façon élective, l'aorte abdominale ; il y a *aortite abdominale primitive*.

b. D'autres fois ils touchent d'abord l'aorte thoracique, dont l'inflammation s'étend secondairement à l'aorte abdominale ; il y a *aortite abdominale secondaire par extension* (ce processus est plus fréquent, du reste, dans les formes chroniques que dans les formes aiguës d'aortite abdominale).

c. Quant à l'*aortite abdominale secondaire par propagation* de l'inflammation des organes voisins à l'aorte, admise par J. Teissier et Legout, elle semble rare.

Ces auteurs lyonnais faisaient jouer un rôle très important, dans la pathogénie de l'inflammation de l'aorte abdominale, aux lésions de voisinage du vaisseau : à l'entéro-colite mucomembraneuse surtout, à l'appendicite chronique, à la pérityphlite, à la péricholécystite, à la périgastrite, aux affections annexielles.

Cette opinion, considérée avec scepticisme il y a quelques années, tend maintenant a être acceptée de plus en plus. Gutmann et Roudier, en particulier, admettent que l'aortite abdominale dans beaucoup de ces cas n'est que la manifestation à distance par propagation inflammatoire par voie lymphatique de ces *périviscérites* si souvent responsables de maladies de l'abdomen.

L'*anatomie pathologique* de l'aortite abdominale aiguë nous est inconnue, car il s'agit, comme vous le verrez, d'une affection bénigne, qui guérit toujours et qu'on n'a jamais, par conséquent, l'occasion de voir à l'autopsie.

On admet que ses lésions ne diffèrent pas de celles des autres artérites aiguës ou subaiguës qu'elles régressent progressivement à mesure que les symptômes cliniques s'amendent ; qu'elles peuvent être sans doute quelquefois le point de départ de lésions chroniques ultérieures. Gutmann et Daniel Routier, partisans de la pathogénie de l'aortite abdominale aiguë par propagation inflammatoire de voisinage, pensent que ce sont des lésions de péri-aortite qui dominent.

D'une manière exceptionnelle, l'aortite aiguë abdominale au lieu d'être *simple*, comme c'est la règle, prend une *forme ulcéreuse* ou *végétante* [cas de Take Jonnesco (*forme ulcéreuse*) rapporté par Marchiafava].

2° La FORME CHRONIQUE de l'aortite abdominale s'observe chez des *sujets âgés*, des *athéromateux*, souvent chez des individus atteints depuis plus ou moins longtemps déjà de maladie de Hogdson, d'angine de poitrine ou d'aortite thoracique. C'est donc fréquemment une *aortite abdominale secondaire par extension*, une *aortite extensive* suivant le mot de Teissier.

Son *étiologie* est encore obscure, puisqu'elle est celle de l'athérome.

Par contre, son *anatomie pathologique* n'a pas de secrets pour nous, parce qu'il s'agit d'une maladie grave qui entraîne souvent la mort.

A l'autopsie, les lésions atteignent non seulement l'aorte abdominale, mais aussi l'aorte thoracique et le cœur. Il y a souvent associées à l'aortite abdominale une insuffisance aortique et de l'hypertrophie du ventricule gauche.

L'aorte abdominale est augmentée de volume, allongée, dilatée d'une façon uniforme ou irrégulière.

A la coupe, le vaisseau est épais et dur. On trouve sur sa face interne des plaques athéromateuses jaunâtres ou calcaires, sans caractères spéciaux à l'aortite abdominale, tantôt peu nombreuses, tantôt confluentes et « pavant » en quelque sorte l'aorte ; placées de préférence au niveau des courbures et des éperons, à l'orifice des branches collatérales (tronc cœliaque par exemple) ou à l'angle de bifurcation des deux artères iliaques primitives ; se prolongeant souvent dans les collatérales.

Les *lésions histologiques* ne présentent aucun caractère particulier ; elles sont celles de l'athérome, c'est-à-dire qu'elles sont localisées à l'endartère, dont la limitante élastique interne est toujours nettement visible, et qu'elles laissent presque complètement indemnes les tuniques moyennes et externes.

Dans notre cas particulier, il était évident que notre vieille femme athéromateuse, atteinte d'*angor pectoris*, de syndrome de Raynaud au niveau des doigts, de claudication intermittente artérielle des membres inférieurs, avait une forme chronique d'aortite abdominale en rapport avec l'athérome artériel. Nous avons pourtant, par précaution, fait rechercher dans son sérum sanguin la réaction de Wasssermann pour éliminer complètement l'intervention possible de la syphilis dans la production de ces lésions artérielles. Les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht se sont montrées complètement négatives.

Evolution. — A. — Afin de vous permettre de comprendre quel pronostic il fallait porter chez notre malade, voyons quelle est l'*évolution* habituelle des aortites abdominales.

1° Dans la **forme aiguë** simple, la marche de la maladie est rapide et aboutit en général à la *guérison complète* en quelques jours ou en quelques semaines par atténuation progressive puis disparition de tous les symptômes morbides.

La prolongation des troubles pendant deux à trois mois est rare.

La récidive — qui s'est vue dans le rhumatisme — est plus rare encore.

Le passage à la chronicité est exceptionnel. On ne connaît pas de cas de mort.

L'*aortite aiguë maligne, ulcéreuse* ou *végétante*, très rare, est une affection redoutable qui entraîne fatalement la mort par septicémie.

2° La **forme chronique**, contrairement à la forme aiguë, n'a aucune tendance à la guérison. Son évolution est régulièrement *progressive* ou bien subit des *poussées subaiguës*, mais les crises douloureuses, qui alternent ou coïncident avec des accès d'*angor pectoris* d'effort, deviennent de plus en plus fréquentes et de plus en plus rapprochées à mesure que le temps passe.

N'en était-il pas ainsi chez notre cliente?

B. — *La terminaison* de cet état morbide c'est *la mort*.

Elle survient à une échéance variable :

1° Soit *subitement*, au cours d'un accès angineux :

2° Soit à la suite d'un *accident intercurrent* : cérébral (hémorragie ou ramollissement), rénal (urémie), ou pulmonaire (œdème aigu du poumon) en rapport avec l'athérome généralisé ;

3° Soit, enfin, du fait d'une *complication* directement liée à l'aortite abdominale.

Complications. — L'aortite abdominale peut engendrer des complications de diverses manières : 1° *par extension des lésions vasculaires aux viscères* et *modification de leur circulation ;* 2° *par thrombose et embolies ;* 3° *par rupture de l'aorte enflammée.*

1° Sont en rapport avec l'EXTENSION DES LÉSIONS VASCULAIRES AUX VISCÈRES ET AVEC LA MODIFICATION DE LEUR CIRCULATION :

a. La *gastrite*, l'*entéro-colite muco-membraneuse*, l'*appendicite ;*

b. La *glycosurie intermittente* au moment des crises, signalée par Teissier, et qui serait due à l'atteinte du foie et du pancréas ;

c. L'*albuminurie* : α) ou *transitoire*, par simples troubles circulatoires ; β) ou persistante, par néphrite subaiguë ;

d. L'*asphyxie des extrémités* — aux pieds — avec menace de gangrène, observée par Potain, puis par Roque et Corneloup.

2° La THROMBOSE ou l'EMBOLIE peuvent porter : a) *sur des branches collatérales ou terminales de l'aorte abdominale*, ou b) *sur l'aorte abdominale elle-même.*

a. Des thromboses ou des embolies *sur les branches collatérales abdominales*, la plus fréquente et la mieux connue c'est la *thrombose d'une artère mésentérique*. Elle détermine la production d'un *infarctus intestinal* avec phénomène d'occlusion intestinale et de péritonite, melæna, et aboutit à la mort en quelques jours.

L'embolie ou la thrombose de l'une ou l'autre

des deux *artères iliaques, branches terminales* de l'aorte abdominale, produisent la gangrène du membre inférieur correspondant.

b. La thrombose oblitérante qui porte *sur l'aorte abdominale* a été étudiée par Aubertin.

α) Quand elle est *complètement oblitérante*, elle engendre des douleurs atroces des pieds et des mollets, prémonitoires de la gangrène.

A l'examen des membres inférieurs, on note : l'impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs, la teinte violacée des téguments, l'anesthésie cutanée, l'abolition des réflexes, la disparition des pulsations dans les pédieuses, les tibiales et les fémorales avec, au niveau de ces artères, un indice oscillométrique réduit à zéro, et, chez les sujets maigres quelquefois, l'absence de pulsations aortiques au niveau du promontoire.

La mort survient en quelques jours par gangrène bilatérale et symétrique des membres inférieurs, ce qui suffit, d'après Aubertin, pour autoriser à porter le diagnostic ferme de thrombose aortique, vu la très grande rareté de la gangrène sénile bilatérale simultanée.

β) Il arrive aussi que la thrombose de l'aorte abdominale ne soit *pas complètement oblitérante*, et qu'elle se manifeste seulement par de la claudication intermittente artérielle ou encore par une paraplégie flasque avec rétention d'urine (Clerc et Clarac), la mort survenant avant l'apparition de la gangrène au niveau des membres inférieurs. L'exploration des artères des membres inférieurs avec l'appareil de Pachon montre, bien entendu, la disparition complète de tout indice oscillométrique.

3° La RUPTURE DE L'AORTE a été observée par Potain, J. Teissier et par de nombreux auteurs comme accident terminal d'une crise d'angor abdominal. Elle détermine la mort subite.

Pronostic. — A. — De tout ce que je viens de vous dire il ressort :

1° Que le pronostic de l'aortite abdominale, *dans sa forme aiguë*, est bénin ;

2° Que le pronostic de sa *forme chronique* est très sombre.

B. — *Pour apprécier le degré relatif de gravité du pronostic* dans l'aortite abdominale chronique, il faut tenir compte d'un certain nombre d'éléments :

1° Tout d'abord de l'*état de l'aorte thoracique*. Deux cas sont à ce point de vue à considérer, suivant qu'il y a ou qu'il n'y a pas de signes d'aortite thoracique.

S'il y a des symptômes d'aortite thoracique — douleurs rétro-sternales, élargissement de la matité aortique, souffle systolique aortique avec ou sans souffle diastolique associé — on se trouve en présence de l'*aortite extensive* de J. Teissier et, dans ce cas, comme il l'a dit lui-même, « le pronostic est au cœur ».

2. *S'il n'y a pas de signes d'aortite thoracique*, si l'aortite a toutes les apparences d'une *aortite abdominale primitive*, elle ne retentit en aucune façon sur le cœur, et le pronostic dépend du degré de la lésion aortique et de l'état des artères intestinales.

Il se fonde alors surtout :

a. Sur l'*espacement plus ou moins grand des crises douloureuses*, le pronostic étant d'autant plus grave qu'elles sont plus rapprochées ;

b. Sur la *cause de l'aortite* et sur son degré d'accessibilité à la thérapeutique.

A ce dernier point de vue, l'intervention de la syphilis dans la genèse de l'aortite abdominale pourrait être considérée comme un élément de pronostic favorable. Malheureusement, il faut bien reconnaître que le plus souvent le traitement antisyphilitique le plus énergique reste sans effet sur l'aortite abdominale de sujets syphilitiques avérés, sans doute parce que les lésions aortiques qui la constituent sont trop avancées, déjà fibreuses et inaccessibles aux médications antisyphilitiques.

Pour en revenir à notre bonne petite vieille à qui ses quatre-vingts ans paraissaient si légers, vous voyez que son avenir était très sérieusement compromis par son aortite abdominale. Il était à craindre que la mort subite ne vînt interrompre brusquement l'évolution d'un accès douloureux. Si elle échappait à cette redoutable éventualité, elle restait exposée à des complications graves et mortelles à brève échéance, comme l'infarctus de l'intestin, la gangrène des membres inférieurs, la rupture ou l'oblitération de l'aorte.

Traitement. — Le traitement de l'aortite abdominale comprend deux parties :

1° Le *traitement des crises douloureuses paroxystiques* ;

2° Le *traitement de l'aortite elle-même* (véritable traitement préventif des crises douloureuses

I. Traitement des crises douloureuses paroxystiques. — Voyons d'abord quel est le traitement des crises douloureuses paroxystiques.

Mais avant de vous en exposer le détail, laissez-moi vous donner un aperçu de la *pathogénie de ces crises douloureuses paroxystiques*, les diverses médications proposées contre elles ayant été suggérées à chacun de leurs promoteurs par la conception qu'il se faisait de leur mécanisme.

Les théories émises à ce propos sont au nombre de deux : 1° la *théorie vasculaire* qui met les crises sur le compte de troubles circulatoires intra-

abdominaux ; 2° la *théorie nerveuse*, qui donne un rôle prépondérant à l'irritation du plexus solaire et des filets nerveux péri-aortiques.

3° Il est probable d'ailleurs que, chacune de ces conceptions détenant une part de vérité, c'est la *théorie éclectique* qui admet l'origine mixte, vasculo-nerveuse, du syndrome abdominal qui se rapproche le plus de la réalité.

1° La *théorie vasculaire* a réuni les suffrages d'un certain nombre d'auteurs, qui se divisent par ailleurs sur des questions de détail.

a. Ainsi, pour Potain, Teissier, Carrière, les crises abdominales paroxystiques de l'aortite abdominale ne seraient autres que des manifestations de *méiopragie viscérale* portant sur l'estomac ou les intestins, mais absolument analogues à la *claudication intermittente* des membres. Cette manière de voir s'appuie sur des constatations anatomiques : le *rétrécissement par athérome de l'origine du tronc cœliaque*, et sur des faits cliniques : la survenance des accès après un repas copieux.

b. D'après Pal, ce ne serait pas l'*ischémie par oblitération artérielle* de nature organique qui serait la cause de ces crises abdominales, mais la *vaso-constriction* des artères abdominales et l'hypertension qui en est la conséquence, les douleurs provenant précisément de la distension secondaire des territoires vasculaires voisins.

c. Nothnagel considère les paroxysmes douloureux comme une véritable *colique vasculaire* en rapport avec la contraction réflexe des tuniques artérielles sous l'influence de l'irritation de l'endartère, contraction vasculaire qui entraîne la compression des terminaisons nerveuses du vaisseau. (Cette hypothèse est contredite par l'expérimentation, car la vaso-constriction produite par la nicotine n'est pas douloureuse.)

2° D'après la *théorie nerveuse*, les crises abdominales sont l'expression d'une *névralgie* ou d'une *névrite des plexus péri-aortiques* (Lœper, Max Buch, Grossmann). Cette opinion se base : sur l'analogie du syndrome de l'aortite abdominale avec tous ceux qui ont pour origine certaine une irritation du plexus solaire (crises solaires du cancer du corps du pancréas, de la maladie d'Addison, de l'ulcus de la petite courbure de l'estomac) ; sur la reproduction expérimentale de tous ses symptômes par l'excitation ou la section du plexus solaire ; sur les lésions des ganglions semi-lunaires constatées dans certains cas par Carrière et par Laignel-Lavastine.

3° La *théorie éclectique* accorde au syndrome paroxystique douloureux abdominal une double origine, à la fois vasculaire et nerveuse, en tenant compte de la liaison intime qui unit le système nerveux et la circulation. Elle considère que l'hypertension artérielle et le spasme vasculaire qu'engendre l'inflammation de l'aorte réagissent forcément sur les plexus nerveux péri-aortiques et péri-artériels et en augmentent la sensibilité.

De ces considérations pathogéniques retenons qu'il y a, dans les crises abdominales paroxystiques de l'aortite abdominale deux INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES primordiales ; il faut :

1° *Abaisser la tension artérielle et faciliter la circulation dans le domaine de l'aorte abdominale ;*

2° *Calmer l'hyperexcitabilité nerveuse du sympathique abdominal.*

A. PENDANT LA CRISE. — 1° Le malade doit rester *au repos, au lit.*

2° On lui applique des *compresses humides chaudes sur l'abdomen*, ou bien l'on fait une *révulsion légère à l'épigastre* (sangsues, vésicatoires, dans les cas aigus ; frictions d'onguent napolitain, emplâtre de Vigo, dans les cas chroniques).

3° On lui fait prendre des *médicaments vaso-dilatateurs :*

a. Des gouttes de la *solution alcoolique de trinitrine* au centième : I goutte par prise, jusqu'à quatre fois par jour ;

b. Du *nitrite de soude* à la dose de 5 centigrammes dans une potion, une à quatre fois dans la journée ;

c. On peut aussi lui faire inhaler sur un mouchoir V à VI gouttes de *nitrite d'amyle*, ce qui amène souvent un soulagement immédiat. (Ce résultat thérapeutique peut avoir une réelle valeur diagnostique dans des cas douteux.)

4° La prescription d'*antispasmodiques* est également indiquée ; par exemple celle du *bromure d'ammonium* en lavement tiède vantée par Teissier, suivant la formule :

Bromure d'ammonium...............	2 grammes.
Infusion de valériane.................	125 —
Laudanum..........................	X gouttes.

pour un lavement tiède, à garder.

5° S'il est nécessaire, on a recours à des *sédatifs de la douleur :*

a. Lavement avec 2 grammes d'*antipyrine* et X gouttes de *laudanum ;*

b. Et surtout des *opiacés* : la *morphine*, l'*héroïne*, en potion ou même en injection hypodermique.

6° L'*association des vaso-dilatateurs et de l'opium* peut être réalisée par l'administration de la *potion de Vaquez* ou des *dragées de trinitrine caféinée de Dubois*, dont voici les formules :

Potion de Vaquez :

Solution alcoolique de trinitrine au centième	LX gouttes.
Chlorhydrate d'héroïne	cinq centigrammes.
Caféine	un gramme.
Benzoate de soude	2 grammes.
Sirop d'éther	60 —
Eau distillée................	Q. S. pour 100 grammes.

A prendre par cuiller à café une à trois fois par jour.

Dragées de trinitrine caféinée de Dubois (à noyau mou) :

Solution alcoolique de trinitrine au centième	II gouttes.
Caféine	deux centigrammes.
Chlorhydrate d'héroïne	un demi-milligramme
Excipient....................	Q. S. pour une dragée

Croquer une, deux ou trois dragées (à quelques minutes d'intervalle) au moment des accès. Dose maxima : dix dragées par vingt-quatre heures.

B. DANS L'INTERVALLE DES CRISES, on peut *agir sur le plexus solaire et sur la circulation* :

1° En faisant des injections d'*angioxyl* (extrait pancréatique hypotenseur) à la dose d'une ampoule par jour en injection intramusculaire (commencer par un demi-centimètre cube pour tâter la sensibilité du malade). Faire une série de vingt injections quotidiennes. Interrompre pendant trois semaines. Refaire ensuite une deuxième série semblable à la première.

2° Ou en pratiquant des injections sous-cutanées ou intramusculaires quotidiennes d'*acécoline* (acétylcholine stabilisée) à la dose de 5 à 10 centigrammes chaque fois.

3° Ou encore à l'aide de la *physiothérapie* sous des formes différentes : *a*) le *massage abdominal* ; *b*) la *diathermie* (recommandée par Lian) ; *c*) l'*héliothérapie* ou l'*actinothérapie ultra-violette* ; *d*) la *radiothérapie* ; *e*) la *réflexothérapie* (Abrams, de San Francisco), la percussion forte de l'apophyse épineuse de la septième vertèbre cervicale déterminant un réflexe de contraction de l'aorte thoracique ou abdominale.

4° Enfin, par le moyen de la *chirurgie* qui peut réaliser l'*énervation gastrique* par la résection de toutes les branches nerveuses visibles de l'estomac. Cette opération, exécutée par Charrier chez un malade de Gutmann et Daniel Routier, a été suivie de la sédation immédiate et complète des douleurs, et a permis dans la suite au sujet, tonnelier de son état, de reprendre son métier.

C. AFIN D'EMPÊCHER LE RETOUR DES CRISES (TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA CRISE), on recommande aux malades d'éviter les fatigues, les refroidissements, les repas copieux, les écarts de régime, et de manger modérément et légèrement.

II. Traitement de l'aortite abdominale elle-même. — Le traitement de l'aortite abdominale elle-même diffère suivant que l'aortite est *aiguë* ou *chronique*.

1° L'AORTITE ABDOMINALE AIGUË guérit toute seule. On se contente, par conséquent, de faire appliquer des *compresses chaudes* ou des *liniments calmants* sur l'abdomen, et de prescrire du *salicylate de soude* si le rhumatisme articulaire aigu semble pouvoir être mis en cause.

2° Contre l'AORTITE ABDOMINALE CHRONIQUE, on ordonne :

a. Le port d'une *sangle abdominale* (Teissier) ou au moins d'une *ceinture de flanelle* pour lutter contre les ptoses et garantir le ventre du froid ;

b. Le *régime des artério-scléreux* : une alimentation peu azotée, surtout lacto-végétarienne ;

c. Un *traitement antisyphilitique* prudent, si la syphilis du sujet est avérée ou même seulement soupçonnée. Ce traitement doit comporter du mercure (cyanure en injections intraveineuses ou suppositoires au mercure métallique), du bismuth, du novarsénobenzol, sans dépasser la dose de 0gr,30 par injection.

En général, le traitement spécifique est, d'ailleurs, inopérant même s'il est prolongé, témoin le cas du tonnelier opéré par Charrier et qui, pendant deux ans, avait suivi un traitement antisyphilitique arséno-bismutho-mercuriel qui avait « négativé » son Wassermann sans calmer ses douleurs.

On prescrit aussi :

d. L'*iode* sous forme de *peptones iodées*, *d'iodures alcalins*, de *lipiodol* (en capsules ou en injections intramusculaires), toutes médications qui doivent être longtemps continuées ;

e. Le *silicate de soude*, en gouttes, en comprimés ou en injections intraveineuses ;

f. Des *toni-cardiaques*, quand l'aortite est extensive et quand sa localisation primitive est thoracique ; l'aortite abdominale passe alors du reste, au second plan.

g. Enfin, l'aortite abdominale chronique est justiciable de la *crénothérapie*.

Les cures hydro-minérales les plus recommandables sont, suivant les cas :

α) *Royat*, qui par ses bains carbo-gazeux décongestionne les organes profonds en provoquant une vaso-dilatation périphérique ;

β) *Vittel* et *Evian*, qui agissent contre l'artériosclérose comme eaux de lavage intérieur ;

γ) *Châtel-Guyon*, *Plombières*, quand les manifestations entéro-colitiques dominent ou paraissent avoir été l'origine de l'aortite ;

δ) *Bourbon-Lancy*, si le rhumatisme peut être incriminé ;

ε) *Néris*, *Luxeuil*, si l'éréthisme du système nerveux autonome domine.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Angine de poitrine post-grippale.

Sur 412 malades atteints de grippe observés par A.-S. HYMANN (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 12 avril 1930) 9 présentèrent des crises d'angine de poitrine, quoique n'ayant jamais présenté auparavant de symptômes de cette affection. Tous ces malades étaient aux environs de la cinquantaine. Des électrocardiogrammes montrèrent la présence de lésions myocardiques graves dans la plupart des cas. Trois malades moururent ; deux d'entre eux avaient des lésions myocardiques étendues, mais l'appareil cardio-vasculaire du troisième semblait indemne. Il ne semble pas y avoir de relation entre l'intensité de la grippe originelle et la date d'apparition de la première crise d'angine, non plus qu'entre la durée de la crise et l'évolution immédiate. L'auteur conclut de cette étude que l'angine de poitrine est une séquelle qui n'est pas rare à la suite des infections grippales survenant entre quarante et soixante ans.

JEAN LEREBOULLET.

Traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme.

On sait la gravité de l'affection récemment décrite sous le nom d'hyperinsulinisme ; elle fait en effet souvent du malade, sujet à de continuelles syncopes, un véritable infirme et est fréquemment mortelle. Aussi, dans les cas où la tendance à l'hypoglycémie atteint un tel degré, le traitement chirurgical, malgré ses risques, paraît-il justifié ; il consiste en la résection partielle du pancréas. F.-N. ALLAN, W.-C. BŒCK et E.-S. JUDD (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 12 avril 1930) rapportent les 5 cas où cette intervention put être pratiquée : deux de ces malades furent opérés par l'un d'entre eux, à la clinique Mayo ; le cas du troisième, opéré par Holman, est inédit, et les deux autres ont été publiés respectivement par les frères Finney et par Howland et ses collaborateurs. Dans un des cas seulement, celui de Howland, on trouva une tumeur de petites dimensions au niveau du corps du pancréas ; cette tumeur avait nettement la structure des îlots de Langerhans, avec quelques caractères de malignité ; l'opération amena une guérison complète. Dans les quatre autres cas, on ne trouva pas de modifications notables, même histologiques, de la structure pancréatique, et les résultats de la pancréatectomie partielle, quoique encourageants dans trois cas, ne furent pas entièrement satisfaisants ; aussi l'auteur pense-t-il que seule une résection plus large, analogue à celle qu'on pratique pour le corps thyroïde, pourra venir à bout de l'affection.

JEAN LEREBOULLET.

Réactions allergiques à l'insuline.

L'insuline étant une substance contenant des protéines en très faible proportion, peut produire chez certains malades des phénomènes allergiques d'ordre anaphylactique. C'est ainsi que de nombreux diabétiques présentent une hypersensibilité à l'insuline, qui se manifeste par des réactions cutanées locales ; ces réactions, généralement peu importantes, sont facilement corrigées par l'ingestion de lactate de chaux. Mais on peut observer des réactions beaucoup plus graves pouvant intéresser d'autres parties de l'organisme. C'est ainsi que J.-R WILLIAMS (*The Journ. of the Am. med. Assoc.*, 12 avril 1930) rapporte le cas d'un jeune garçon de douze ans qui présentait, à la suite du traitement insulinique, des troubles gastro-intestinaux de la plus haute gravité ; il a suffi de remplacer l'insuline préparée à partir du pancréas de porc, par une insuline préparée avec du pancréas de bœuf, pour voir, en quarante-huit heures, le malade complètement rétabli. Aussi l'auteur émet-il le vœu que les ampoules d'insuline portent mention de l'animal à partir duquel a été préparé le produit, pour permettre, le cas échéant, la substitution d'une autre protéine à la protéine que ne supporte plus l'organisme.

JEAN LEREBOULLET.

Polyglobulie par agents physiques et chimiques chez les animaux splénectomisés.

De nombreuses recherches effectuées chez l'animal par P. TESTONI (de Rome) (*Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, 1930, vol. XXXVII, fasc. I) lui ont montré que la polyglobulie provoquée par l'adrénaline, l'éphédrine et la pilocarpine, s'observait aussi bien chez les animaux splénectomisés depuis longtemps que chez les animaux sains, mais à un degré beaucoup moindre ; la polyglobulie par l'éphétonine, par contre, manque constamment chez les animaux splénectomisés, quel que soit le temps écoulé depuis l'opération ; il en est de même pour la polyglobulie par le froid. La rate représente donc le facteur prépondérant mais non exclusif de la polyglobulie adrénalinique ; ce phénomène serait dû en effet à deux facteurs : un facteur mécanique, dans lequel la rate est seule en jeu et ne saurait être remplacée par d'autres organes ou d'éventuelles rates néoformées, et un facteur chimique, moins important, pour lequel, au contraire, il peut y avoir une telle suppléance après la splénectomie.

JEAN LEREBOULLET.

Contribution à l'étude de l'allergie à la tuberculine sur les sujets vaccinés au BCG par voie sous-cutanée.

Ayant constaté une grande irrégularité d'apparition de l'allergie tuberculinique chez les enfants vaccinés *per os*, R. CHAUSSINAND (*Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1930), pour obtenir cette allergie régulièrement et dans le plus bref délai, s'est adressé à la vaccination par voie sous-cutanée. La méthode la meilleure est, dit-il, l'injection simultanée en des points différents de deux doses de 0^{mgr},025 en émulsion homogène dans 1 centimètre cube de liquide ; on obtient ainsi l'allergie tuberculinique de façon à peu près constante, au bout de trois à huit semaines en moyenne. L'auteur n'a constaté que très rarement l'apparition d'abcès froids ; il faut ne pas toucher à l'infiltration, s'il s'en forme au niveau d'un des points d'injection, et surtout ne pas ponctionner trop hâtivement. Il faut isoler rigoureusement les enfants de milieux tuberculeux ou suspects, jusqu'à l'apparition de l'allergie. Enfin, l'auteur conseille de revacciner par voie sous-cutanée, dès que l'allergie disparaît, mais alors seulement.

JEAN LEREBOULLET.

Méningites lymphocytaires bénignes.

La notion de formes curables de méningite tuberculeuse a attiré à nouveau l'attention, ces temps derniers,

sur les méningites lymphocytaires à évolution bénigne. K.-H. KRABBE (de Copenhague) (*Rassegna internazionale di clinica e terapia*, mars 1930) rapporte 11 observations dans lesquelles, malgré la constatation d'un nombre important de lymphocytes dans le liquide céphalo-rachidien, une méningite tantôt typique, tantôt, au contraire, tout à fait fruste, évolua vers la guérison. L'étiologie des cas qu'il rapporte est d'ailleurs particulièrement obscure ; leur apparition en dehors de toute épidémie permet d'éliminer la poliomyélite ; les oreillons ne peuvent être invoqués, et encore avec beaucoup de réserves, que dans un cas ; dans 3 cas existait une vieille otite chronique qui ne semblait pas susceptible d'avoir déterminé la méningite ; la fièvre typhoïde semble aussi devoir être éliminée ; la méningite tuberculeuse, par contre, malgré l'absence de toute preuve bactériologique, était peut-être en cause dans quelques cas ; mais l'auteur pense que les causes principales de ces méningites sont la grippe, l'encéphalite ou l'encéphalomyélite aiguë décrite par Flatau ; la constatation, dans la plupart des cas, de signes cérébraux, contrastant avec la faible intensité des signes méningés, serait en faveur de ces dernières étiologies.

JEAN LEREBOULLET.

Un cas d'anévrysme de l'arc aortique ; contribution à la connaissance des algies anévrysmales.

Le cas d'anévrysme aortique que rapporte V. CIANNELLA (*Folia medica*, 15 février 1930) est particulièrement intéressant du fait des algies qui compliquèrent l'affection aortique. Il s'agit d'un anévrysme de l'angle d'inflexion à gauche de l'arc aortique ; cet anévrysme avait un aspect trilobé et s'accompagnait de déplacement et de pulsation du tube laryngo-trachéal, de paralysie de la corde vocale gauche, de souffle bronchique sus-sternal ; il n'existait pas de signes valvulaires aortiques, ni de signes électriques d'insuffisance cardiaque ; le malade présenta en outre une série de vertiges. Mais, surtout, le malade se plaignait de névralgies tenaces du plexus cervical, d'abord à droite, puis à gauche, et d'une névralgie du trijumeau. L'auteur attribue ces algies à une irradiation du stimulus péri-aortique ; celui-ci emprunte d'abord le sympathique cervical, puis les *rami communicantes* spino-sympathiques, pour atteindre le plexus cervico-brachial des deux côtés ou les *rami communicantes* des plexus carotidien et caverneux, pour atteindre le ganglion de Gasser et ses branches des deux côtés.

JEAN LEREBOULLET.

A propos de la grande auto-agglutination des hématies.

C. D'ANTONA (*Rinascenza medica*, 15 avril 1930) rapporte 4 nouveaux cas d'auto-agglutination des hématies et pense que ce phénomène est moins rare qu'on ne le croit. Il a étudié en détail, dans un des cas, les propriétés agglutinantes du sérum ; celui-ci agglutinait les hématies de tous les groupes sanguins, jusqu'à la dilution de 1/640 ; cette agglutination était très nette à 0°, mais disparaissait en chauffant le sérum à 37° ; on observait le phénomène de la fixation des agglutinines par les globules rouges ; enfin, l'agglutination s'observait à un degré plus marqué encore pour les globules rouges de lapin, de mouton et de singe. Il s'agit donc vraisemblablement de l'exaltation de la panhémo-agglutinine, mise en évidence dans le sang par Mino. Ce phénomène n'a, d'ailleurs, dit l'auteur, aucune importance clinique particulière et se vérifie dans les formes morbides les plus variées.

JEAN LEREBOULLET.

Localisations rares du lymphogranulome malin.

M. SCARZELLA (*Minerva medica*, 17 mars 1930) rapporte l'étude anatomo-pathologique de 5 cas de lymphogranulome malin, à localisations particulièrement rares. Dans la première observation, le corps thyroïde était envahi par des nodules granulomateux. Dans un second cas, la tumeur, primitivement médiastinale, avait envahi le sternum, puis la peau ; il existait, de plus, des lésions granulomateuses primitives de l'œsophage et du sein. Deux autres cas étaient remarquables par l'atteinte du pancréas et des muscles intercostaux et pectoraux ; en outre, dans l'un d'eux, le cholédoque était envahi de l'ampoule de Vater au confluent hépato-cystique. Enfin, dans la dernière observation, les lésions de la rate présentaient des caractères assez particuliers ; on voyait des travées larges et épaisses, constituées par un tissu brillant, lardacé, presque gélatineux, parsemé de petites hémorragies ; seul l'examen microscopique permit de rattacher ces lésions à la lymphogranulomatose.

JEAN LEREBOULLET.

Sur un cas de « pseudo-leucémie ».

A. FERRATA et FIESCHI (*La Riforma medica*, 24 février 1930) rapportent le cas fort intéressant d'un malade qui présentait depuis neuf mois un tableau clinique rappelant la leucémie lymphoïde chronique : adénopathies généralisées, température normale, bon état général, très légère hypertrophie splénique. L'examen hématologique sembla tout d'abord infirmer ce diagnostic en montrant, outre un certain degré d'anémie (2 700 000 globules rouges) avec augmentation de la valeur globulaire (1,25), une leucopénie indiscutable (3 800). Mais l'étude de la formule leucocytaire montra que la première impression était la bonne et qu'il s'agissait d'une leucémie avec leucopénie ; on constatait, en effet, une proportion de leucocytes de 36 p. 100, et un examen plus attentif montrait qu'il s'agissait, non de lymphocytes, mais, le plus souvent, de cellules jeunes, à protoplasme basophile et à nucléoles, avec, par conséquent, les caractères essentiels de la cellule indifférenciée. L'étude de ces derniers éléments fut facilitée par l'emploi de l'enrichissement du sang selon la méthode de Callerio. Une biopsie montra un bouleversement complet de la structure ganglionnaire, avec disparition des sinus, des cordons et des follicules remplacés par un tissu uniformément constitué par des éléments de la série lymphocytaire englobés dans un très léger réticulum et par quelques éosinophiles. La moelle osseuse, étudiée par trépanation du sternum, tout en conservant quelques myélocytes et érythroblastes, présentait une métaplasie lymphatique du même ordre. La rate, étudiée par ponction, était riche en lymphoblastes et en plasmazellen. Il s'agit donc, malgré la leucopénie, d'une véritable leucémie se rapprochant, par son tableau hématologique, de la leucémie aiguë.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 2625-31. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LA DERMATOLOGIE EN 1931

PAR

G. MILIAN et **L. BRODIER**
Médecin de l'hôpital Saint-Louis. — Ancien chef de clinique de la Faculté.

Le VIIIe Congrès international de dermatologie et de syphiligraphie s'est tenu, avec un plein succès, du 5 au 9 août 1930, à Copenhague, sous la présidence du professeur Rasch, assisté des Drs Ehlers, Jersild et Reyn. Parmi les questions à l'ordre du jour de ce Congrès, figuraient l'étiologie et la pathogénie de l'eczéma ainsi que la tuberculose cutanée et son traitement.

Eczéma. — Presque tous les rapporteurs ont envisagé l'eczéma comme une maladie de sensibilisation ; cependant, comme le dit Darier, « il reste encore un vaste champ ouvert aux recherches, observations, enquêtes et expérimentations ».

On peut actuellement considérer l'eczéma : soit comme un syndrome relevant des causes les plus diverses, internes ou externes, soit comme une maladie spéciale, distincte des dermites artificielles, des dermites toxiques et des épidermomycoses, soit enfin comme une prédisposition spéciale de l'organisme à réagir sous l'aspect clinique d'eczéma.

D'après Darier (1), l'eczéma n'est ni une maladie, ni un groupe de maladies; c'est un processus morbide anatomo-clinique dont l'élément spécial et nécessaire est la spongiose de l'épiderme. Il est certain que toute cause eczématogène n'est effective que sur un organisme prédisposé à réagir contre elle par de l'eczéma. Cette dermatose devient ainsi « une manifestation de l'allergie » ; mais il n'est pas prouvé qu'elle relève, conformément à la conception de Bruno Bloch, d'un conflit antigène-anticorps. Le processus eczéma est une réaction vitale, une manifestation de l'organisme à des agents susceptibles de lui nuire.

La prédisposition peut être : congénitale, réalisant cet état connu depuis longtemps sous le nom d'idiosyncrasie ; ou acquise, et désignée aujourd'hui sous le nom de sensibilisation. Ainsi s'expliquent les relations de l'eczéma avec d'autres maladies également allergiques, telles que l'urticaire, la maladie de Quincke, les prurigos diathésiques, l'asthme, etc.

Jadassohn distrait du cadre de l'eczéma les dermatoses dues à des agents parasitaires ou infectieux, les soi-disant eczémas séborrhéiques, et les névrodermites. Une prédisposition est nécessaire au développement de l'eczéma, mais les conditions de la sensibilisation cutanée sont encore très obscures.

D'après Bruno Bloch, sont allergiques tous les eczémas dont l'agent pathogène est connu ; mais il n'est pas démontré que l'allergie soit à la base de tout eczéma ; il existe, en effet, des éruptions eczématiques dont le mécanisme de production est encore hypothétique. Telles sont aussi les opinions de Krzystalowicz et d'Allen Pusey (2).

Whitefield attribue un rôle important à une « auto-sensibilisation » produite soit par le sang, soit surtout par les produits de désintégration des propres tissus du sujet.

Samberger a envisagé spécialement la physiologie pathologique de l'eczéma vulgaire qui repose, d'après l'auteur, sur un double substratum anatomopathologique : l'inflammation superficielle et l'hypersécrétion de lymphe dans les papilles. L'eczéma résulte d'une hypersensibilité des cellules sécrétoires des capillaires et d'une hypersensibilité du système nerveux autonome.

P. Ravaut (3) fait intervenir deux grands facteurs : d'une part, un antigène, représenté par de nombreuses substances extérieures ou nées dans l'organisme; d'autre part, une sensibilisine résultant de modifications, héréditaires ou acquises, de l'organisme. Les causes les plus fréquentes de l'état humoral spécial qui permet la combinaison avec l'antigène, sont la tuberculose et la syphilis, surtout la syphilis héréditaire.

Sabouraud (4) admet aussi que l'eczéma résulte d'une sensibilité cutanée anormale à certains agents définis. Cette sensibilité peut être acquise (allergique) ou congénitale (idiosyncrasique). A l'eczéma vrai, il oppose (5) «le faisceau des faux eczémas qui sont d'origine microbienne locale » et qui sont : 1° l'ancien eczéma séborrhéique de Unna, aujourd'hui pityriasis stéatoïde ; 2° l'ancien eczéma impétigineux, dû à l'infection épidermique chronique par le streptocoque ; 3° l'acné nécrotique miliaire, d'origine staphylococcique ; 4° les épidermophyties intertrigineuses, dues à des champignons hyphomycètes ; 5° enfin, les oïdiomycoses, dues à des levures.

Le même auteur a exposé (6) les lacunes des théories actuelles concernant la pathogénie de l'eczéma. Il fait remarquer que les anciens disaient *idiosyncrasie* et *diathèse*, tandis que les modernes disent *anaphylaxie*, et il ajoute, d'une façon humoristique : « C'est encore un jargon pareil. »

D'après Milian (7), l'eczéma est une affection cutanée due à une altération du système sympathique vaso-moteur. Le prurit, qui précède la vésicule, relève du système sympathique ; on le retrouve, en effet, obligatoirement dans les affections vaso-

(1) Etiologie et pathogénie de l'eczéma (*Congrès de Copenhague*). — L'eczéma après le Congrès de Copenhague (*La Presse médicale*, 10 décembre 1930, p. 1673).

(2) *Congrès de Copenhague.*

(3) Pathogénie des eczémas (*Congrès de Copenhague*).

(4) *Congrès de Copenhague.*

(5) Sur le démembrement de l'eczéma séborrhéique (*Arch. derm.-syph. de la clin. de Saint-Louis*, t. II, fasc. 1, p. 1).

(6) La roue des choses (à propos de l'étiologie de l'eczéma) (*Ann. de derm. et de syph.*, mars 1930, p. 257).

(7) L'eczéma (*Cong. de Copenhague*). L'eczéma (*Rev. franç. de derm. et de vénéréol.*, 1930, n° 11).

motrices comme l'urticaire, tandis qu'il fait défaut dans le tabes, qui est une maladie du système sensitif. La congestion, l'œdème papillaire, la spongiose consécutive, enfin la vésicule qui en est l'aboutissant, relèvent également du système vasomoteur. Milian distingue : l'eczéma d'origine périphérique, tel que celui du sein dans la gale ; et l'eczéma d'origine centrale, tel que celui qui siège en même temps à la tête et aux avant-bras. Cette double localisation simultanée est si fréquente qu'elle doit avoir une cause nerveuse centrale (sympathique cervical, colonne de Clarke).

L'eczéma a des causes efficientes qui peuvent être infectieuses, parasitaires, chimiques, ou physiques. Les causes prédisposantes sont constituées par la lésion nerveuse, et il est inutile, d'après Milian, d'appeler cette prédisposition « sensibilisation ». Les causes déterminantes sont les causes internes ou externes ordinairement invoquées, mais qu'il est également inutile d'appeler « antigènes ». Cette conception rend compte des parentés et des associations morbides de l'eczéma, en les rattachant toutes à une étiologie unique pour le même malade ; ainsi, l'asthme, la migraine, l'eczéma, qui peuvent alterner chez le même sujet, résultent d'une infection chronique telle que la tuberculose.

Desaux (1) a tenté d'établir, sur des bases histophysiologiques et biochimiques, une théorie pathogénique des réactions cutanées. Considérant l'épiderme comme une immense glande endocrine, il invoque les réactions chimiques qui se produisent au sein des cellules épidermiques profondes et des cellules dermiques.

Montlaur et Mlle Coutière (2) ont étudié les modifications chimiques des selles au cours de l'évolution de l'eczéma chez les nourrissons soumis tant à l'allaitement maternel ou mixte qu'à l'allaitement artificiel. Ils ont constaté une exagération du processus normal de fermentation, se traduisant par un taux élevé des acides organiques. A l'encontre de ce qu'on observe chez le nourrisson normal, la flore iodophile fait défaut dans les selles des nourrissons eczémateux, pendant toute la durée de l'eczéma. Mais les eczémas des nourrissons ne sont, le plus souvent, d'après Montlaur et Mme Montlaur (3), que des réactions secondaires à l'érythème fessier, lequel a pour agent pathogène un entérocoque. On a signalé plusieurs cas de mort subite ou rapide de nourrissons atteints d'eczéma ; J. Gaté et ses collaborateurs (4) en ont relaté deux cas et ils insistent sur les analogies cliniques de ces faits et des états de choc anaphylactique.

Sous le nom de «hémolysothérapie intradermique » R.-J. Weissenbach (5) a décrit un procédé de traitement, applicable aux eczémas et aux dermites eczématiformes, qui consiste à injecter dans le derme trois dixièmes de centimètre cube de sang laqué par une technique spéciale. Le sang peut être du sang humain ou animal ; il peut provenir du malade lui-même ou d'un autre individu. Les injections sont répétées tous les jours pendant dix jours ; elles sont faites ensuite à intervalles plus espacés. La région de choix est la peau de la face externe de la cuisse. Le nombre d'injections nécessaire est, en moyenne, de vingt. Weissenbach a obtenu, par ce traitement de l'eczéma, sans application de topiques : 8 guérisons complètes, 15 améliorations considérables, 4 guérisons suivies de rechutes à un ou plusieurs mois de distance, et un échec. L'hémolysothérapie intradermique peut donc être mise sur le même plan que les autres techniques d'hémothérapie (6).

Eruptions secondes. — Ravaut et ses élèves ont montré que, au cours de l'évolution de certains intertrigos, surviennent des lésions secondaires, à distance, d'origine allergique, plus ou moins étendues et parfois généralisées. Favre avait, dès 1918, signalé ces éruptions sous le nom de « dermatoses satellites ». Ces éruptions secondes, connues déjà de Bazin, répondent aux *parakératoses* de Brocq, aux *eczématides* de Darier. Mais Ravaut s'est efforcé de donner une démonstration biologique et pathogénique du lien qui unit les intertrigos et les lésions parakératosiques secondaires.

Chez deux malades atteints d'intertrigos avec présence de levures, le rôle pathogène de ces levures fut démontré par l'intradermo-réaction à la levurine. Un de ces malades, atteint de lésions intertrigineuses des régions rétro-auriculaires, axillaires et inguinales (7), présenta, à deux reprises, une éruption érythémato-squameuse généralisée, représentant une parakératose pityriasiforme, et au niveau de laquelle les cultures n'ont révélé que des

(1) Conception de la réaction cutanée (*Le Progrès méd.*, 7 juin 1930). Hypothèses concernant les principales réactions inflammatoires simples de la peau normale à l'excitation d'un agent pathogène (*Ibid.*, 12 juillet 1930). — *Congrès de Copenhague.*

(2) Les modifications chimiques des selles au cours de l'évolution de l'eczéma chez le nourrisson (*Bull. de l'Ac. de méd.*, 15 juillet 1930, p. 91).

(3) Sur les réactions cutanées de l'eczéma du nourrisson (*Congrès de Copenhague*).

(4) J. Gaté, Dechaume, Crouzat et Michel, La mort rapide dans l'eczéma des nourrissons ; données histopathologiques, essai pathogénique (*Congrès de Copenhague*).

(5) R.-J. Weissenbach et D. Rongett, Hémolysothérapie intradermique dans le traitement de quelques dermatoses : eczémas, dermites eczématiformes, prurits (*Bull. de la Soc. de derm. et de syph.*, 6 janv. 1930, p. 131). — R.-J. Weissenbach, L'hémolysothérapie intradermique dans le traitement, etc. (*La Prat. méd. fr.*, août 1930, p. 364). — Weissenbach et Lindmann, Le traitement des eczémas, des dermites eczématiformes et de certains prurits par l'hémolysothérapie intradermique (*Congrès de Copenhague*).

(6) L'injection cutanée, les dermatoses satellites, les séquelles post-infectieuses. Remarques à propos de communications faites à la Société de dermatologie de Paris (*Réun. dermat. de Lyon*, 26 juin 1930).

(7) P. Ravaut et Longhin, Intradermo-réactions positives à la levurine chez deux malades atteints d'intertrigos avec présence de levures. Éruption secondaire à type de parakératose pityriasiforme chez l'un d'eux (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 février 1930, p. 221).

staphylocoques. Ravaut a désigné ces complications sous le nom de «levurides». Chez un de ces malades, une injection intraveineuse de levurine a déterminé (1), cinq minutes plus tard, un violent choc humoral, qui a duré un quart d'heure. Les injections de levurine, faites par Ravaut et Rabeau chez des malades ayant présenté des lésions à levures, ont réveillé les lésions anciennes de parakératose et ces auteurs concluent, de ce fait, à l'origine toxinique de ces lésions secondes.

Ravaut et Civatte (2) ont étudié l'histologie des lésions eczématiformes qui se produisent spontanément et de celles que provoquent les injections de levurine ; ils ont constaté que ces lésions ne diffèrent en rien de celles de l'eczématide banale.

Tzanck (3) a mis en doute la spécificité de ces réactions, qu'il a retrouvées 3 fois sur 6 chez des sujets sains, et 5 fois sur 6 chez des eczémateux.

Les intertrigos à streptocoques peuvent également, d'après Ravaut (4), se compliquer d'eczématides secondes, d'origine allergique (streptococcides). Des levures peuvent infecter secondairement un intertrigo d'origine streptococcique ou mycosique ; les réactions biologiques permettent seules, dans ces cas, de déterminer si ce sont les streptocoques ou les levures qui interviennent. Il en était ainsi chez une malade observée par Ravaut (5) et qui était atteinte d'intertrigo à localisations multiples et d'eczématides secondaires des bras et des jambes ; les intradermo-réactions à la levurine furent négatives chez elle, tandis que celles pratiquées avec un antigène streptococcique furent positives, démontrant ainsi le rôle prédominant du streptocoque dans la pathogénie des lésions.

De même, Lortat-Jacob et Bidault (6), chez une enfant atteinte d'intertrigo rétro-auriculaire streptococcique, ont constaté, sur diverses parties du corps, une éruption profuse d'eczématides pityriasiformes, au niveau desquelles ils n'ont pu déceler de streptocoques. Une intradermo-réaction, avec un antigène préparé en partant du streptocoque de l'enfant, fut très positive. Les auteurs mettent, ici, les eczématides sur le compte d'une réaction allergique de la peau sensibilisée par l'infection streptococcique ancienne.

Milian et ses élèves (7) ont depuis longtemps montré le rôle du streptocoque dans les parakératoses et diverses affections qualifiées eczéma séborrhéique. Ils ont cette année encore noté, chez une fillette atteinte, depuis six mois, d'un intertrigo rétro-auriculaire streptococcique, l'apparition, sur le tronc et les membres, d'éléments psoriasiformes au niveau desquels ils n'ont pu déceler aucun microbe

Kitchevatz (8) a étudié, de son côté, les lésions à distance qui surviennent au cours des streptococcies et staphylococcies cutanées ; il les attribue aux toxines microbiennes et propose de les nommer, suivant le microbe en cause, « staphylotoxides cutanées » ou « streptotoxides cutanées ».

D'après Jausion (9), le streptocoque produit cliniquement des lésions secondaires et allergiques qui sont plus souvent pityriasiformes que psoriasiformes ; ces lésions tardives sont toujours stériles, la toxine est seule en cause.

Par contre, Milian (10) n'admet pas l'origine toxinique de ces éruptions secondaires, qui sont des éruptions « fixes » ; il faut remarquer que les poisons véhiculés par le sang produisent, d'ordinaire, des éruptions mobiles. Il a, d'ailleurs, trouvé le streptocoque dans les parakératoses à médaillons, secondaires à une infection locale streptococcique. Il attribue la difficulté qu'on a de constater le streptocoque dans ces lésions secondaires, au fait que le microorganisme chemine, ici, des vaisseaux, c'est-à-dire de la profondeur, vers la surface des téguments.

Poursuivant ses recherches dans le même sens, Ravaut (11) a montré que des réactions eczématiques secondes de la peau peuvent également se produire au cours de l'évolution de certaines dermites artificielles. Chez une malade ayant une éruption provoquée par l'eau de Javel, il a noté, sur la jambe droite, des lésions sèches, érythémato-squameuses, d'origine allergique, qu'il propose d'appeler « javellides ». A ce propos, Tzanck (12), se rapportant aux définitions biologiques qu'il a données de l'intolérance et de l'intoxication, a fait remarquer qu'il existe tous les degrés entre la réaction cutanée normale à l'eau de Javel et l'intolérance individuelle vis-à-vis de ce produit chimique. L'étude de ces éruptions secondaires appelle de nouvelles recherches.

(1) P. Ravaut et D. Hesse, Très violent choc humoral déterminé par une injection intraveineuse de levurine chez un malade présentant, depuis quatorze ans, des intertrigos à levures et de fortes réactions cutanées à la levurine (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 13 mars 1930, p. 385).

(2) Les lésions histologiques des levurides (*Ibid.*, 13 mars 1930, p. 389).

(3) *Ibid.*, 13 mars 1930, p. 394.

(4) P. Ravaut, Rabeau et Longhin, Intertrigos streptococciques des sillons rétro-auriculaires et axillaires. Eczématides secondaires du thorax. Réactions biologiques (*Ibid.*, 8 mai 1930, p. 559).

(5) P. Ravaut, Rabeau, Longhin et Koang, Intertrigos à localisations multiples. Eczématides secondaires des bras et des jambes. Présence de levures et de streptocoques dans les intertrigos. Réactions biologiques (*Ibid.*, 8 mai 1930, p. 561).

(6) Eczématides pityriasiformes secondaires du thorax. Dermanaphylatroses consécutives à un intertrigo rétro-auriculaire streptococcique. Réactions biologiques (*Ibid.*, 8 mai 1930, p. 568).

(7) Milian, L. Périn et Massot, Intertrigo rétro-auriculaire streptococcique ; psoriasis ou parakératose psoriasiforme (*Ibid.*, 12 juin 1930, p. 690).

(8) Contribution à l'étude de l'étiologie des lésions cutanées survenues à distance au cours des infections pyodermiques. Staphylotoxides et streptotoxides cutanées (*Ibid.*, 16 janvier 1930, p. 130). A propos des intertrigos et des eczématides secondaires (*Ibid.*, 10 juillet 1930, p. 1070).

(9) *Ibid.*, 8 mai 1930, p. 567.

(10) *Ibid.*, 8 mai 1930, p. 568.

(11) P. Ravaut et Koang, Dermite artificielle des mains, des bras, de la face et du cou, déterminée par l'eau de Javel. Eczématides secondaires des jambes, d'origine allergique. Réactions biologiques (*Ibid.*, 12 juin 1930, p. 655).

(12) Intolérance à l'eau de Javel (*Ibid.*, 10 juillet 1930, p. 1072).

Tuberculose cutanée. — L'origine bovine de la tuberculose cutanée humaine est peu fréquente ; cette origine était vraisemblable chez un cultivateur, dont l'observation a été signalée par Cl. Simon et Bralez (1), qui était atteint d'une tuberculose verruqueuse de l'index, et qui avait quatorze vaches tuberculeuses dans son étable.

D'autre part, chez un enfant âgé de trois ans et demi, qui avait reçu, trois mois auparavant, une injection préventive d'un vaccin tuberculeux, Louste et Lévy-Franckel (2) ont constaté des lésions tuberculeuses et tuberculoïdes multiples : tuberculides lichénoïdes à la fesse, tuberculides papulo-nécrotiques et gommes tuberculeuses au membre supérieur droit, gomme tuberculeuse à la cuisse, et tuberculose verruqueuse au creux poplité.

Le nodule lupique, considéré autrefois comme caractéristique de cette affection, peut être rencontré, d'après Favre, dans des lésions syphilitiques. Aussi, dans les cas, analogues à celui qu'ont relaté Gaté et Giraud (3), où le médecin hésite entre le diagnostic de lupus et celui de syphilis lupoïde, la vitro-pression ne peut être d'une grande utilité, et on doit toujours tenter un traitement antisyphilitique prolongé. D'ailleurs, dans le cas où des lésions tuberculeuses vraies se développent sur un terrain hérédo-syphilitique, il suffit parfois de modifier le terrain par le traitement antisyphilitique, pour guérir les lésions tuberculeuses.

Certains malades semblent prédisposés au développement d'épithéliomas sur leurs cicatrices lupiques. Une femme, observée par Sézary et Rivoire (4), avait eu, à l'âge de quarante-neuf ans, sur l'aile du nez, un lupus que des scarifications avaient guéri en six mois ; la cicatrice de ce lupus fut, sept ans plus tard, le siège d'un épithélioma spino-cellulaire, que la curiéthérapie fit disparaître. Chez cette malade, un second placard lupique apparut, à l'âge de cinquante-sept ans, au voisinage d'une commissure labiale ; il fut guéri, en quelques mois, par des scarifications et des galvano-cautérisations, sans aucune application de rayons X ; un second épithélioma spino-cellulaire s'est greffé sur la cicatrice de ce nouveau lupus. Sézary attribue à l'âge avancé de la malade cette prédisposition aux épithéliomas.

De même, chez une autre malade, âgée de soixante-cinq ans, soignée par Sézary, et dont le visage était déformé par un lupus ancien, encore en activité, un premier épithéliome s'était développé à la joue gauche, quelques années auparavant, et un second épithéliome s'est greffé, plus tard, sur la joue droite.

(1) Un cas de tuberculose verruqueuse de l'index par inoculation bovine (*Ibid.*, 13 février 1930, p. 242).

(2) Tuberculose cutanée d'inoculation, consécutive à une injection préventive de vaccin antituberculeux (*Ibid.*, 13 mars 1930, p. 366).

(3) Lupus du visage chez une hérédo-syphilitique lupoïde (*Réun. dermat. de Lyon*, 16 janvier 1930).

(4) Epithéliomas développés successivement sur deux placards lupiques (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 13 février 1930, p. 256).

Ravaut (5) distingue deux grandes formes de tuberculose cutanée : d'une part, le lupus et les tuberculoses banales, d'origine externe, et dues à la forme bacillaire du bacille de Koch ; d'autre part, les tuberculides, dues à l'ultra-virus tuberculeux, lequel parvient à la peau par la voie sanguine.

Le traitement des tuberculoses cutanées a été le sujet de plusieurs rapports au Congrès de Copenhague. Tous les dermatologistes s'accordent à associer au traitement local un traitement général tonique, diététique et physiothérapique (bains de lumière). Les sels d'or n'ont pas donné les résultats attendus ; la tuberculine est considérée, par la plupart des rapporteurs, comme dangereuse (6).

Le traitement local varie selon les régions. La finsenthérapie donne d'excellents résultats ; Reyn (7) en a précisé la technique et le mode d'action ; mais c'est un traitement long et dispendieux. La radiothérapie et la radiumthérapie sont le plus souvent inefficaces et leur emploi n'est pas sans dangers. La diathermie a l'inconvénient de laisser des cicatrices peu esthétiques. Quand il s'agit de lupus de petites dimensions, l'excision a été préconisée par Reyn, François Volk, José M. Peyri et J. Merendal (8), surtout par Louste et Thibaut (9). Il importe, dans le lupus de la face, de s'assurer qu'il n'existe pas, dans les fosses nasales, de lésions lupiques qui exposeraient le malade à des récidives. L'exérèse avec greffes donne des guérisons plus rapides que la finsenthérapie ou l'emploi des caustiques chimiques ; mais elle donne de moins bons résultats que l'exérèse simple et elle expose à des cicatrices chéloïdiennes.

La diathermo-coagulation est considérée, par L. Spillmann et Créhangé (10), comme supérieure aux autres procédés de traitement du lupus tuberculeux. Elle leur a également permis de guérir, en une seule séance, cinq cas de tuberculose cutanée verruqueuse.

Contre cette dernière forme de tuberculose cutanée, J. Nicolas et ses collaborateurs (11) recommandent

(5) Les deux grandes formes de la tuberculose cutanée et leurs causes (*Congrès de Copenhague*).

(6) Le traitement de la tuberculose de la peau (*Ibid.*).

(7) Traitement du lupus vulgaris (*Ibid.*).

(8) État actuel du traitement de la tuberculose cutanée ; nos résultats sur le traitement diététique (*Ibid.*).

(9) Louste, Dupuy-Dutemps et Thibaut, Lupus tuberculeux des paupières. Tuberculose verruqueuse des paupières. Exérèse avec greffe (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 13 février 1930, p. 242). — Louste et Thibaut, Le traitement des grands lupus par les greffes dermo-épidermiques (*Ibid.*, 12 juin 1930, p. 671). Le traitement du lupus cutané (*Congrès de Copenhague*).

(10) La diathermo-coagulation en dermatologie (*Réun. dermat. de Nancy*, 14 décembre 1929).

(11) Nicolas, Gaté, Coste et Michel, La radiothérapie suivant la méthode de Coste (séance unique, courte longueur d'onde, pas de filtration) dans le traitement de certaines tuberculoses cutanées (lupus, gommes tuberculeuses, tuberculose verruqueuse (*Congrès de Copenhague*).

la radiothérapie pratiquée selon la méthode de Coste (courte longueur d'onde, séance unique, pas de filtration). Cette méthode, indiquée surtout dans les lupus compliqués d'épithélioma, est encore utile dans le traitement des gommes tuberculeuses.

Enfin, J. Nicolas et ses élèves (1) obtiennent d'excellents résultats, dans le traitement des ulcérations tuberculeuses, par des cautérisations, faites tous les quinze jours, avec le chlorure de zinc en solution alcoolique à 3 p. 10, associées à des applications quotidiennes d'alcool iodé.

Gangrènes cutanées. — Les gangrènes cutanées, spécialement la gangrène des organes génitaux, ont été l'objet de recherches importantes, surtout au point de vue bactériologique.

Milian (2) a découvert, en 1917, dans un cas de gangrène foudroyante des organes génitaux, un cocco-bacille dont il n'a cessé, depuis lors, de poursuivre l'étude et auquel il donne le nom de *Bacillus gangrenæ cutis*. Son élève, R. Nativelle (3) a consacré sa thèse à l'étude de ce bacille, qu'il a identifié dans 14 cas de gangrènes cutanées diverses.

Ce bacille est, d'après Milian, l'agent de la gangrène foudroyante des organes génitaux, décrite par A. Fournier ; on le rencontre aussi dans d'autres formes de gangrène génitale, et dans les gangrènes cutanées disséminées, primitives ou secondaires. Milian l'a trouvé dans des gangrènes compliquant la maladie de Dühring, dans des escarres de causes diverses, dans le purpura gangreneux, et dans des ulcères chroniques de jambe.

Dans les produits pathologiques, il ressemble au bacille de Ducrey. Il conserve cet aspect dans les cultures jeunes en bouillon de viande; mais, dans les cultures datant de plusieurs jours, il prend la forme de longs filaments. C'est un cocco-bacille, faiblement mobile, Gram-négatif, muni de longs cils flexueux. Il donne, en bouillon, des cultures abondantes et très fétides. Ensemencé dans l'eau de condensation des tubes de gélose, il monte, en vingt-quatre heures, jusqu'en haut de la surface inclinée. C'est un anaérobie facultatif, qui liquéfie la gélatine et digère le lait. Il ne donne généralement pas d'indol ; il attaque la gélose glycérinée et la gélose glucosée tournesolée.

Sa morphologie le rapproche du groupe des *Pasteurella*, tandis que les caractères de ses cultures le rapprochent du groupe des *B. proteus*.

Chez la souris, en inoculation sous-cutanée, il détermine une septicémie rapidement mortelle. Chez le lapin, l'inoculation sous-cutanée et surtout l'inoculation intradermique de cultures pures provoquent, après attrition des tissus, la formation d'escarres cutanées sèches, noirâtres, et plus ou moins étendues.

Chez l'homme, il est souvent associé au streptocoque, lequel lui ouvre la porte. Il semble avoir une réelle affinité pour la peau, car il est presque toujours cantonné dans le derme ou dans les tissus immédiatement sous-jacents. Cependant, il peut pénétrer dans les vaisseaux et provoquer une septicémie mortelle. Il est, le plus souvent, un germe d'infection secondaire ; mais il est seul responsable de l'élément grangreneux de lésions primitivement ulcéreuses.

Milian a obtenu, en partant du lapin, un sérum antigangreneux, qui, chez l'animal, s'est montré doué de propriétés curatives manifestes. Expérimentalement, Nativelle a obtenu la neutralisation du pouvoir infectieux de ce bacille à l'aide d'un sérum spécifique préparé avec une culture formolée ou avec des microbes tués par chauffage ; l'arséno-benzol intraveineux prévient le développement de la gangrène cutanée, et guérit celle qui est déjà constituée.

Chez un malade observé par Milian et Massot (4), deux placards de gangrène siégeaient à la région sous-ombilicale, et un troisième à la face postérieure de la cuisse droite. Les frottis du pus gangreneux montraient de nombreux streptocoques et quelques rares bacilles; mais l'ensemencement sur gélose et sur bouillon révéla la présence du *Bacillus gangrenæ cutis*. Dans ce cas, le siège périgénital des plaies, la présence d'innombrables morpions, et la guérison rapide des lésions par la destruction des parasites, indiquaient que les lésions avaient été inoculées par ces derniers.

Dans une gangrène de la verge compliquant un chancre syphilitique, Louste, Rivalier et Racine (5) ont isolé, par ensemencement sur gélose profonde de Veillon, deux espèces de colonies formées, les unes par un streptocoque, les autres par le *Bacillus funduliformis*.

Sézary et ses élèves (6) ont observé une forme spéciale de gangrène cutanée siégeant à la région mammaire, et dans laquelle ils ont trouvé un bacille Gram-négatif, appartenant au groupe des bacilles du côlon; ce bacille présentait quelques caractères communs avec le *Bacillus gangrenæ cutis* décrit par Milian, mais il en différait par d'autres caractères. Sézary (7) a encore étudié une gangrène du prépuce et a noté, dans les coupes de tissus, après imprégnation argentique, la présence d'un bâtonnet

(1) J. Nicolas, F. Lebeuf et J. Rousset, Ulcérations tuberculeuses étendues et infiltrées de la lèvre supérieure, guéries par les cautérisations au chlorure de zinc alcoolique et à la teinture d'iode (*Réun. dermatol. de Lyon*, 17 avril 1930).

(2) Le bacille de la gangrène cutanée (*Paris méd.*, 18 janv. 1930, p. 68). — La gangrène cutanée (*Congrès de Copenhague*).

(3) Un bacille des gangrènes cutanées (Thèse de doct., Paris, 1930). — Un bacille des gangrènes cutanées (*Ann. de l'Instit. Pasteur*, août 1930, p. 169).

(4) Gangrène cutanée due au bacille de la gangrène cutanée, par inoculation due à des morpions (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 10 avril 1930, p. 481).

(5) Un cas de gangrène de la verge compliquant un chancre syphilitique (*Ibid.*, 10 juillet 1930, p. 1103).

(6) A. Sézary, P. Lefèvre et G. Lévy, Étude clinique et bactériologique d'une forme spéciale de gangrène cutanée (*Ibid.*, 16 janvier 1930, p. 125).

(7) Histomicrobiologie d'un cas de gangrène génitale (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 13 février 1930

occupant, à l'état de pureté et en grande abondance, la zone inflammatoire sous-jacente au tissu nécrosé ; mais ce bâtonnet n'a pu être identifié.

Enfin, dans un autre cas de gangrène aiguë du prépuce, Sézary et ses élèves (1) ont isolé un bacille ayant les caractères du colibacille. Bien que ce germe différât, en beaucoup de points, du bacille de la gangrène cutanée, Sézary pense que ces bacilles ne sont qu'un même germe susceptible de présenter, suivant les cas, des attributs différents. Mais cette assimilation n'est pas admise par Milian (2), qui insiste sur les caractères fondamentaux qui séparent le para-colibacille de Sézary, du cocco-bacille de la gangrène cutanée.

Éruptions provoquées. — Les éruptions provoquées ont, de nouveau, attiré l'attention des dermatologistes, qui étudient la sensibilisation des téguments vis-à-vis des agents provocateurs ainsi que la production d'un choc hémoclasique dans ces cas. Gougerot a cité de nombreux exemples de sensibilisation cutanée aux substances les plus diverses et montré que le choc hémoclasique n'y est pas constant.

Thibierge et Lacassagne ont signalé, en 1926, les dermites eczémateuses provoquées par les *fourrures teintes*. Dans un cas publié par Gougerot, Barthélemy et Cohen (3), il s'agissait d'une dermite professionnelle occupant la face et les mains d'une femme qui travaillait, depuis six mois, dans une fabrique de peaux de lapin. Bien que cette malade fût sensibilisée à ces fourrures, on n'a pu déceler, chez elle, de choc hémoclasique, et la cuti-réaction était négative. Babalian (4) a spécialement étudié les dermites cervicales subaiguës et chroniques provoquées par le port de fourrures teintes, et caractérisées par du prurit cervical avec lichénification de la nuque ou par des parakératoses circonscrites. Les teintures qui servent à la préparation des fourrures ont une composition assez complexe, mais l'agent nuisible semble être la paraphénylène-diamine. La dermatose apparaît tardivement, après plusieurs mois ou même plusieurs années. L'humidité atmosphérique, la transpiration du sujet, le mode de teinture, le lavage et le dégraissage plus ou moins soignés des fourrures ont un rôle dans le développement de ces dermites. Il faut y ajouter le rôle du terrain; Babalian a noté, en effet, la fréquence des troubles endocriniens chez ces malades. Parfois celles-ci ont du coryza, du larmoiement, c'est-à-dire un ensemble de symptômes qui caractérisent la « maladie de l'ursol ». Jausion (5) a rappelé, à ce propos, que, parmi les affections provoquées par les fourrures, on peut citer : le lichen trichophytique, les staphylococcies, les streptococcies, souvent génératrices d'intertrigo et d'eczéma rétro-auriculaires, la transmission d'acares et d'insectes cuticoles, même, exceptionnellement, la pustule maligne.

Certaines parures, dont la mode est récente, peuvent aussi susciter des dermites artificielles. Ch. Du Bois (6) a observé une femme qui, ayant porté, pendant quatre heures, un bracelet formé d'une substance mise depuis quatre ans dans le commerce, présenta, le lendemain, au poignet, des bandes éruptives répondant chacune à un segment du bracelet. La substance incriminée étant à base d'urée et de formol, il est probable que le formol était ici la cause des accidents.

Les *éruptions professionnelles* sont très variées. R. Barthélemy (7) les a spécialement étudiées au point de vue médico-légal. Longhin (8) a attiré l'attention sur les éruptions eczématiformes qui siègent au visage, aux mains et aux organes génitaux des campagnards maniant le bois fraîchement coupé ; il incrimine le *bois* seul, ou même le principe volatil qui s'en dégage.

Celles que provoque la *laque* japonaise sont bien connues et ont été l'objet d'un rapport de Darier (9) à l'Académie de médecine. Gougerot (10) a cité le cas d'un orfèvre qui fabriquait, depuis six mois, des bijoux et de petits objets laqués à la laque chinoise ; l'application accidentelle d'une feuille de papier recouverte de cette laque, détermina, cinq jours plus tard, un érythème intense avec œdème au niveau des parties touchées. Chez ce malade, on ne put provoquer de choc hémoclasique. Par contre, Gougerot (11) a constaté un choc humoral chez une vernisseuse travaillant dans la laque et qui présentait un eczéma des mains et des coudes.

Gougerot (12) a également observé un eczéma aigu des mains et des avant-bras chez un ouvrier nickeleur maniant une solution aqueuse de sulfate de nickel et d'ammoniaque. La cuti-réaction avec cette solution a été positive, mais la recherche du choc hémoclasique a été négative.

(1) A. SÉZARY, E. COURBE et M. CONTE, Remarques sur la bactériologie de la gangrène aiguë des organes génitaux (*Ibid.*, 13 juillet, p. 1143).

(2) A propos de la gangrène cutanée (*Ibid.*, 13 novembre 1930, p. 1159).

(3) Eczéma aigu professionnel par fourrure de lapin teinte. Sensibilisation. Absence de choc hémoclasique (*Ibid.*, 16 janv. 1930, p. 115).

(4) Dermites cervicales et sensibilisation par les fourrures teintes et les parfums (*Ibid.*, 10 avril 1930, p. 496).

(5) *Ibid.*, 17 avril 1930, p. 502.

(6) La dermite des parures (*Ann. de derm. et de syph.*, août 1930, p. 330).

(7) Dermites professionnelles et accidents du travail (*Arch. derm.-syph. de la clin. de l'hôp. Saint-Louis*, t. II, fasc. 2, p. 32).

(8) Les éruptions provoquées par les essences forestières (*Ann. de derm. et de syph.*, février 1930, et *Réun. derm. de Lyon*, 17 avril 1930).

(9) Sur les éruptions dues à la laque japonaise (*Bull. de l'Ac. de méd.*, 5 juin 1929).

(10) GOUGEROT, BARTHÉLEMY et ARNAUDET, Eczéma aigu professionnel dû à la laque. Sensibilisation. Absence de choc hémoclasique (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 16 janvier 1930, p. 116).

(11) GOUGEROT et ARNAUDET, Eczéma professionnel par la laque : choc hémoclasique (*Ibid.*, 13 février 1930, p. 266).

(12) GOUGEROT, BARTHÉLEMY et ARNAUDET, Eczéma aigu professionnel par le sulfate de nickel. Absence de choc hémoclasique (*Ibid.*, 16 janvier 1930, p. 117).

Gougerot (1), de même, cite des faits de sensibilisation au *fromage*, d'abord cutanée, puis digestive; des faits de polysensibilisation progressive et des dermites artificielles provoquées par des *sparadraps médicamenteux*, ainsi que par des pansements à l'*acide picrique*.

Sabouraud (2) a relaté l'observation d'une dermite du visage et des mains provoquée par la *primevère* des jardins.

Milian avait déjà signalé, en 1929 (3), des poussées d'impétigo bulleux provoquées par l'application d'une pommade à l'oxyde jaune de mercure sur un impétigo confluent du visage. Plus récemment, il a publié (4) l'observation d'une malade atteinte d'un impétigo rebelle du visage, compliqué d'un adénophlegmon du cou, et chez laquelle l'application d'une pommade à l'oxyde jaune détermina une érythrodermie dont l'origine biotropique et la nature streptococcique étaient incontestables.

(1) Eczéma anaphylactique au fromage. Sensibilisation « extérieure » (cutanée) et « intérieure » (digestive). Unisensibilisation, puis plurisensibilisation progressive (*Ibid.*, 13 août 1930, p. 1162). — Dermite artificielle et eczéma par application d'emplâtre caoutchouté à l'oxyde de zinc ou de diachylon. Sensibilisation (*Ibid.*, 13 novembre 1930, p. 1165). — GOUGEROT, BARTHÉLEMY et R. COHEN, Eczéma aigu médicamenteux par acide picrique. Sensibilisation. Choc hémoclasique (*Ibid.*, 16 janvier 1930, p. 114).

(2) Un fait à propos des eczémas de cause externe (*Ibid.*, 10 avril 1930, p. 472).

(3) MILIAN et LAUNAY, Impétigo confluent et rebelle du visage, ses réactions biotropiques; prurigo de voisinage (*Rev. franç. de derm. et de vénéréol.*, janvier 1929, p. 23).

(4) Impétigo du visage. Adéno-phlegmon du cou. Erythème généralisé biotropique dû au traitement par la pommade à l'oxyde jaune (*Rev. franç. de derm. et de vénéréol.*, mars 1930, p. 146).

LES TUBERCULES DES TRAYEURS (5)

PAR MM.

Lucien HUDELO et Robert RABUT

Observation. — Le 1er décembre 1926, nous étions consultés par une femme employée à des travaux de ferme en Seine-et-Oise, pour des lésions cutanées, datant d'un mois, qu'elle attribuait à la traite d'une vache atteinte de vaccine.

La face palmaire de la main droite présentait un tubercule des dimensions d'une petite noisette, indolore, hémisphérique, engainé par une couche épidermique demi-cornée, laissant apparaître, au centre, une masse rouge. La peau était normale, autour de cette lésion très dure, dans laquelle une ponction exploratrice ne décela la présence d'aucun liquide.

Sur le bord radial de la même main, se trouvait un élément identique, quoique sensiblement plus petit, voisinant avec un autre, sur la face dorsale, plus réduit encore et légèrement ombiliqué.

Sur la face palmaire de la main gauche, enfin, à hauteur de la première phalange du médius, on constatait un élément analogue à celui de la paume droite, bien que légèrement conique et reposant sur une large base d'épiderme dur.

Intrigués par ces lésions, devant lesquelles nous ne pouvions nous arrêter à aucun diagnostic immédiat, même celui de botryomycome, nous présentâmes la malade à l'examen de plusieurs médecins de l'hôpital Saint-Louis, parmi lesquels M. Milian fut le seul à retenir l'hypothèse d'une origine vaccinale.

Il ne nous fut malheureusement pas possible de revoir la malade, qui ne se souciait ni d'abandonner son travail, ni de quitter sa campagne pour venir subir des investigations de laboratoire, et resta sourde à des appels répétés. Cependant, après plusieurs lettres restées sans réponse, elle voulut bien nous donner quelques renseignements par écrit.

Nous apprîmes ainsi que, après avoir duré environ deux mois, les lésions guérirent spontanément, par affaissement progressif, après s'être parfois crevassées, mais sans avoir jamais suppuré ni avoir été accompagnées de pustules du

(5) Qu'il nous soit permis, au début de ce travail, d'adresser nos sincères remerciements à ceux qui ont si aimablement répondu à nos demandes de renseignements, ainsi qu'au Dr Angelo Zaro, de Bologne, qui fut notre interprète italien et à Mme Gardère, externe des hôpitaux, qui nous fut d'un si précieux secours dans l'étude de notre documentation allemande.

type habituel de la vaccine. Nous avons pu savoir, en outre, que la malade avait été vaccinée à l'âge de deux ans et qu'elle fut revaccinée, sans succès, après sa visite près de nous.

Poursuivant notre enquête sur place, nous pûmes avoir des renseignements complémentaires, dus à l'obligeance de MM. Reverdy, Jagot et Baron, respectivement médecin, vétérinaire et agriculteur de la région où travaillait notre malade. Nous apprenions, grâce à eux, que le cow-pox atteint en permanence un certain nombre de vaches du pays et que l'inoculation aux vachers n'en est pas rare, mais sous forme de pustules vaccinales.

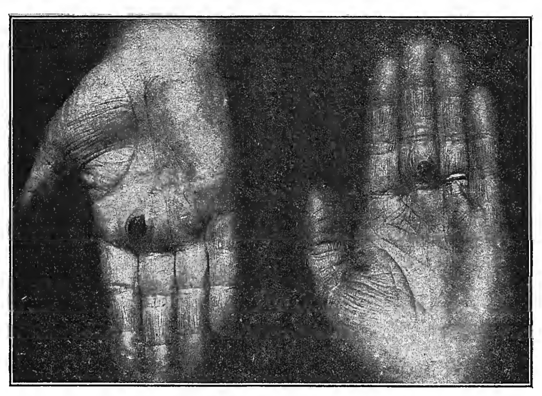


Fig. 1.

Le Dr Reverdy, cependant, tout en se rappelant deux ou trois autres cas semblables, nous transmit une observation, datant de 1925, qui peut se rapprocher de la nôtre : chez une femme de vingt-trois ans, en contact avec le bétail, tubercules durs des doigts qui évoluent en trois semaines environ, avec, il est vrai, phénomènes inflammatoires.

Historique. — Notre cas ne paraissait donc pas être absolument isolé, et nous cherchâmes, dans la littérature, le signalement de ces tubercules chez les trayeurs de vaches atteintes de cow-pox. Les traités français de médecine générale, de dermatologie, d'hygiène et de médecine vétérinaire étant absolument muets à ce sujet, nous fouillâmes alors les publications périodiques. Il nous fallut remonter jusqu'en 1898 pour retrouver une observation analogue, la seule de toute la littérature médicale française, et qui fut d'ailleurs la première en date, comme nous le verrons tout à l'heure.

Elle fut publiée par le professeur Audry, de Toulouse, à la Société française de dermatologie, sous le titre : « Sur une lésion papuleuse d'origine sudoripare probable ». En voici le résumé. Il s'agit d'un garçon laitier qui, il y a trois mois, a présenté, sans cause apparente, un œdème des mains et des poignets, disparu en quinze jours. Depuis une quinzaine, existent, sur le dos de la main droite, cinq grosses papules, rondes, de 1 centimètre de diamètre au maximum, d'aspect vaguement verruqueux, à sommet aplati, rendu rugueux par de petites squames adhérentes presque croûteuses. L'une suinte ; les autres sont sèches. Elles sont dures, de couleur jaune-brun, semées de points rouges. Peu douloureuses, elles causent néanmoins de la gêne. On les extirpe et la guérison survient.

Histologiquement : lésions inflammatoires, limitées, du derme, ayant leur maximum au niveau

des glandes sudoripares ; altérations secondaires de l'épithélium, violemment attaqué dans la profondeur par diapédèse. Sur une pièce, vésicules superficielles.

En 1899, à la même Société de dermatologie, Audry revenait sur ce cas, pour signaler son identité avec deux faits semblables que venait de décrire Winternitz, de Prague, sous le titre : « Kustenbildungen bei Melkerinnen » (*Archiv. für Dermat.*, sept. 1899).

Cette indication, outre deux notes bibliographiques allemandes dans un travail de Barthélémy sur les dermatoses professionnelles (*Cliniques de l'hôpital Saint-Louis*, 1930) et une analyse toute récente, par Audry, dans les *Annales de dermatologie*, d'une publication de Gottron, nous dirigèrent vers la littérature de langue allemande. Nous fûmes surpris d'y retrouver, depuis 1899 jusqu'à ces temps derniers, où ils se sont particulièrement multipliés, de nombreux travaux sur ce que nos voisins de l'Est ont appelé : *Melkerknoten*, c'est-à-dire : tubercules des trayeurs. Nous n'avons pas, en effet, relevé moins de trente auteurs ayant étudié cette affection, dont certains ont rapporté de multiples observations.

Après Winternitz, dont la description aurait, peut-être, été précédée d'observations analogues de la part de Bollinger, Kaposi, Kämpffer, et qui, d'ailleurs, incrimait la fièvre aphteuse, tandis qu'Audry soulevait la question du cow-pox, de nouveaux cas furent signalés en 1914 (*Dermat. Zeitsch.*) par Friboes qui, le premier, affirma la nature vaccinale de la lésion et en précisa l'histologie.

Parmi les travaux ultérieurs, la place la plus importante appartient à Schulze qui, soit isolément, soit en collaboration avec d'autres auteurs, notamment Seifried et Schaaf, revint, à plusieurs reprises, sur ce sujet qu'il étudia à fond, surtout au point de vue expérimental, pour confirmer la parenté avec la vaccine. Dans le gros ouvrage d'Ullmann, Oppenheim et Rille sur les dermatoses professionnelles (1922-1926), Tryb étudie les tubercules des trayeurs, dans un chapitre consacré aux modifications de la peau chez les vachers. Enfin, plus récemment, un travail important de Gottron (*Dermat. Zeitsch.*, mai 1930) précise certains points cliniques et histologiques.

Etude clinique. — Surtout fréquents pendant la période d'hiver qui favorise les crevasses cutanées, les tubercules des trayeurs se rencontrent principalement chez les femmes de quinze à trente ans, même vaccinées et revaccinées. Il s'agit toujours de trayeurs, et l'interrogatoire révèle qu'ils ont été en contact avec des vaches présentant des lésions cutanées des mamelles.

Les tubercules siègent sur les mains, en n'importe quel point, mais surtout sur le dos, atteignant principalement l'index et le pouce, ou entre les doigts. Pour expliquer l'atteinte plus fréquente de la face dorsale qui, *a priori*, devrait être moins touchée, il existe deux raisons : la paume des travailleurs, épaissie, cornée, est plus résistante et, d'autre part, le dos de la main qui trait le pis antérieur vient battre contre le pis postérieur. Il peut, parfois, exister des éléments aberrants (membres, face), probablement dus à l'auto-inoculation (cas de Winternitz, d'Oppenheim).

C'est généralement après une incubation de huit à dix jours, à la suite du contact avec les vaches malades, qu'apparaissent les tubercules. Il est rare que le médecin voie les lésions au début. On pense qu'il s'agit d'emblée d'un tubercule. Winternitz, cependant, a observé, pour certains éléments, un premier stade vésiculeux, avec transformation ultérieure en tubercule.

Parfois prurigineux au début, généralement indolore, unique, ou le plus souvent multiple (Vollmer a pu en compter quarante sur une main), le tubercule des trayeurs se présente sous la forme d'une masse plus ou moins hémisphérique, parfois conique, dont les dimensions vont de 3 à 10 millimètres pour le diamètre de surface, et de 1 à 8 millimètres pour la hauteur. La consistance en est dure, et la couleur oscille du jaune-brun au rouge-brun, tranchant sur une peau de voisinage habituellement saine, avec cependant, dans certains cas, l'existence d'un halo rouge périphérique.

Le sommet de la lésion est occupé tantôt par des inclusions de la grosseur d'une tête d'épingle et d'apparence vésiculeuse, tantôt par une couche épidermique, d'un blanc gris, rugueuse, soit squameuse, soit même croûteuse — et qui peut être légèrement déprimée et ombiliquée, comme dans notre observation et celle de Gottron. Sous cette couche superficielle, enlevée soit spontanément, soit par curettage, apparaît une masse fibrineuse rouge-brun, de consistance plus molle.

Il n'y a généralement pas d'adénopathie concomitante.

Après une durée de trois semaines environ, le tubercule s'aplatit, prenant successivement l'aspect d'une verrue vulgaire, puis d'une verrue plane, pour ne laisser ensuite, pendant un temps plus ou moins long, qu'un épaississement plan de la peau qui finit lui-même par disparaître complètement, sans cicatrice.

Il s'agit donc d'une évolution non inflammatoire. Mais celle-ci peut être modifiée, probablement sous l'influence d'infections secondaires, notamment pour les tubercules siégeant soit dans les espaces interdigitaux, soit dans les régions à peau mince ou macérée. C'est ainsi que Münsterer décrit (*Archiv. für Dermat.*, juillet 1930) l'évolution vers un ramollissement central, et que l'une des deux malades de Winternitz présentait des éléments avec un léger suintement, ou une croûte purulente. D'autre part, Oppenheim et Fessler ont vu, à côté de la surface libre de certains tubercules, des éléments avec centre purulent (*Archiv. für Dermat.*, février 1930). On peut, dans des cas plus accentués, observer de l'œdème et de la lymphangite, non seulement de la main, mais de l'avant-bras et du bras, avec adénopathie douloureuse, fièvre et atteinte de l'état général (Schulze). Parfois même, l'évolution inflammatoire aboutira à la formation d'un panaris (Winternitz).

L'éruption tuberculeuse peut, d'autre part, être suivie à distance de phénomènes infectieux seconds, que l'on peut expliquer soit par toxémie, soit par infection sanguine, au cours d'un état de non-immunisation de la peau, et à la faveur de crevasses cutanées. Schulze et Grundhen (*Archiv. für Dermat.*, 1929) rapportent 8 cas de cette généralisation, qu'ils comparent à un exanthème post-vaccinal, et dont le tableau clinique est toujours identique à lui-même. Cinq à dix-sept jours après l'apparition des tubercules, se produit un œdème inflammatoire douloureux des mains, puis des avant-bras et des bras, nettement limité sur son bord envahissant, et recouvert de papules ortiées, parfois nombreuses, de la taille d'un grain de millet à celle d'une lentille. Cet œdème est susceptible de se propager au cou et au visage, parfois aux membres inférieurs. Il peut s'accompagner d'érosions purulentes, de vésicules claires ou louches, de traînées lymphangitiques et d'élévation de température. Sa guérison survient en huit à dix jours.

Enfin, on a pu assister à l'évolution, consécutive aux tubercules, de pustules vaccinales typiques (Löhe, *Dermat. Zeitsch.*, 1913).

Histologie. — Considéré comme constitué par un granulome (Oppenheim et Fessler, Artz, Tryb), le tubercule des trayeurs présente une structure histologique en rapport avec son aspect clinique. On peut, avec Friboes, Schulze, lui considérer quatre stades dans son évolution anatomique.

Dans une première période, il est caractérisé par un infiltrat leucocytaire du derme et une dilatation des capillaires dans les papilles. Plus tard, la couche épithéliale s'hypertrophie, avec allongement marqué des papilles. L'exsudat inflammatoire aboutit à un œdème prononcé du derme. On peut alors trouver des éosinophiles (Pröhl, Münsterer). A un stade ultérieur, la prolifération cellulaire est intense. Il y a des formations vésiculeuses et on constate de l'acanthose et de l'hyperkératose. Enfin, pendant la phase régressive, l'exsudation et l'acanthose s'amoindrissent. On voit encore des proliférations vasculaires et parfois une diminution du réseau élastique (Winternitz, Oppenheim et Fessler). L'hyperkératose se développe : le tableau ressemble à celui d'une verrue vulgaire.

Münsterer, qui a en outre cherché les modifications de la formule sanguine, a signalé, chez son malade, une éosinophilie légère (7 p. 100) avec un chiffre total de 10 400 globules blancs.

Diagnostic. — Le tableau clinique est suffisamment caractéristique pour que le diagnostic soit facile, avec la connaissance de la profession du malade, qui dit avoir été en contact avec des vaches atteintes de lésions cutanées.

Mais il faut savoir que les trayeurs peuvent contracter de multiples affections professionnelles de la peau des mains. Celles-ci ont été bien étudiées par Tryb dans le traité de Ullmann, Oppenheim et Rille, et on les trouve également énumérées dans l'édition 1928 de l'ouvrage que White consacre aux dermatoses professionnelles.

Il existe tout d'abord, chez les vachers qui trayent à la mode suisse (en tirant le trayon entre la dernière articulation du pouce et l'index), des callosités d'origine mécanique décrites par Tryb sous le nom de *tylositas symmetrica hallucis.* On les trouve, symétriquement placées, sur la face d'extension des pouces, à l'union des deux phalanges.

D'autre part, le revêtement cutané des mains chez les vachers est souvent fissuré, plus ou moins profondément, et ces ouvertures sont l'occasion d'infections fréquentes, d'autant que les poils des vaches viennent s'y loger et peuvent entretenir des suppurations capables de déterminer des abcès (Jerusalem, Peiser).

Ces infections, plus torpides, peuvent aboutir à la formation de papillomes ou même de botryomycomes, dont l'aspect peut se rapprocher de celui du tubercule que nous avons observé.

Il peut même se développer, autour de l'encapsulation d'un poil, une tumeur par corps étranger, comme cela a été observé par Lauener (*Dermat. Wochens.*, 1915).

Les verrues du bétail peuvent être inoculées

aux mains des vachers. Le fait, déjà admis par Majocchi (*Veterinaria*, août 1881), a été signalé par Aubert (*Lyon médical*, 1900) et Bedel (*Société des sciences vétérinaires*, février 1901).

La tuberculose verruqueuse se présente avec une évolution chronique qui suffirait à la caractériser. Elle est d'ailleurs rare chez les travailleurs des champs, et, si les mamelles de la vache sont fréquemment touchées par le bacille de Koch, les localisations cutanées y sont exceptionnelles : il s'agit le plus souvent d'abcès et, lorsque ceux-ci s'ouvrent à la peau, les vaches sont déjà retirées de la circulation et de la traite. Clément Simon et Bralez ont cependant signalé à la Société française de dermatologie, en février 1930, un cas de tuberculose verruqueuse de l'index, chez l'homme, par inoculation bovine. Il est vrai que, dans ce cas particulier, la contagion semble s'être effectuée par l'intermédiaire des naseaux de l'animal.

La gale du bétail peut être prise par l'homme, mais est très rare chez la vache. Les lésions en sont d'un ordre tout différent de celui des tubercules que nous avons en vue.

Enfin, bien que considérés par Achalme (in *Traité d'hygiène* de Brouardel et Mosny, 1911) comme exceptionnellement transmissibles de l'animal à l'homme (surtout par voie cutanée), les aphtes de la mamelle de la vache peuvent déterminer des lésions des mains chez les trayeurs. Mais il s'agit alors de vésicules claires qui se rompent au bout de quelques jours et s'infectent secondairement, donnant de l'œdème, de la fièvre, et pouvant aboutir à un panaris. Il peut même se produire un exanthème généralisé (G. et R. Moussu, *Traité des maladies du gros bétail*, 1928). Le diagnostic en est surtout difficile avec la vaccine de type ordinaire. Mais Mariani, dans un long travail (*Giornale ital. de mal. ven. e della pelle*, 1921), expose que la vaccine et la fièvre aphteuse peuvent l'une et l'autre provoquer, chez l'homme, des lésions comparables sous des aspects très divers, qui comprennent notamment la forme nodulaire dure.

Traitement. — Nous avons vu que les tubercules des trayeurs évoluent spontanément vers la guérison. On peut donc se contenter d'y appliquer des topiques inoffensifs. Cependant, on gagnera du temps par l'ablation chirurgicale, qui est facile à pratiquer. En cas de phénomènes inflammatoires, on aura recours aux antiseptiques et aux antiphlogistiques. On n'oubliera pas d'instituer des soins prophylactiques : d'une part soustraire à la traite les vaches atteintes de cow-pox, et d'autre part ne pas laisser travailler les vachers présentant des tubercules.

Discussion étiologique. — Nous avons laissé volontairement pour la fin la discussion de l'origine du tubercule des trayeurs. Car, si sa nature vaccinale semble admise par la majorité des auteurs, l'étiologie n'en paraît cependant pas définitivement élucidée.

Sur quoi donc s'est-on basé pour affirmer que le tubercule des trayeurs est une manifestation du cow-pox? De nombreuses expérimentations ont été pratiquées, dont les plus importantes sont dues à Schulze, Seifried et Schaaf (de Giessel) (*Zeitschr. für Infektion Krankheiten Haustiere*, 1927). Ces auteurs ont d'abord inoculé le tubercule des trayeurs à divers animaux. Chez le veau et le cobaye, cette inoculation, à part quelques papules non transformées en pustules, a déterminé le tableau typique d'une inoculation vaccinale, avec guérison en trois semaines. Chez l'agneau, l'évolution fut moins nette et plus courte ; la majorité des papules ne se transformèrent pas en pustules et la guérison survint en dix jours. Chez les poules, l'inoculation au cou fut positive, mais moins nette sur le gosier et la muqueuse du bec.

D'autre part, une inoculation à la cornée du lapin provoqua une épithéliose typique, avec présence de corpuscules de Guarnieri. (Nous rappelons que l'on désigne sous ce nom les inclusions épithéliales trouvées soit au niveau d'une inoculation cornéenne de vaccine, soit dans les pustules vaccinales. Corps très particuliers, réfringents, prenant fortement les colorants basiques, ils sont souvent situés dans une vacuole périnucléaire. Décrits par Guarnieri comme un protozoaire du cow-pox, ils sont considérés actuellement, par beaucoup d'auteurs, comme une réaction spécifique de la vaccine, mais reconnaissant une origine nucléaire, protoplasmique ou même leucocytaire. — Borrel, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903.)

Continuant la série de leurs expériences, Schulze, Seifried et Schaaf inoculèrent, d'une part à l'animal, d'autre part à l'homme, la pustule obtenue chez le veau par inoculation du tubercule.

Chez le bœuf, la chèvre, le chien et le cobaye, ils obtinrent un résultat positif, c'est-à-dire une vaccine type, et, chez le cochon et la poule, une légère tuméfaction papuleuse, avec de petites pustules.

Chez l'homme, ils s'adressèrent à des enfants non encore vaccinés et à des adultes déjà vaccinés. Dans le premier cas, sur trois sujets, deux ne réagirent pas, mais furent également réfractaires à une vaccination normale, tandis que le troisième

fit une légère réaction à la vaccination et une pustule vaccinale type avec la lymphe provenant du tubercule, par l'intermédiaire du veau. Dans le deuxième cas, cette même lymphe fut inoculée chez deux individus, en même temps qu'un vaccin normal. A chaque point d'inoculation, fut notée une réaction passagère.

Enfin, Schulze, Seifried et Schaaf recherchèrent, tant chez l'animal que chez l'homme, si l'inoculation du tubercule était suivie d'une immunisation soit vis-à-vis du tubercule lui-même, soit de la vaccine.

En ce qui concerne l'animal, une deuxième inoculation du tubercule fut négative, sauf chez le veau, où cependant on nota une évolution abortive (papules sans pustules). De même, la vaccination fut négative, sauf chez la chèvre (petites pustules guéries en quatre jours). En ce qui concerne l'homme, une réinoculation du tubercule chez un individu ayant spontanément présenté cette lésion fut négative, et une vaccination détermina une légère papule, sans pustule.

De ces diverses expériences, les auteurs de Giessel concluent à l'identité du virus vaccinal et du virus du tubercule des trayeurs, et ils admettent que cette deuxième forme de vaccine serait due à une irritation mécanique, un état spécial des mains, où, cependant, l'influence de l'infection serait peu probable, en raison de la rareté des phénomènes inflammatoires.

Zumbusch (*Archiv. für Dermat.*, 1926) confirme cette théorie, en montrant que, par application d'un emplâtre phéniqué sur le tubercule des trayeurs, on obtient sa transformation en pustule de type vaccinal.

Certes, les expériences de Schulze, Seifried et Schaaf sont d'un grand poids en faveur de l'identité du virus vaccinal et du virus dû au tubercule des trayeurs, identité déjà présumée, en raison des notions étiologiques et de l'existence de véritables petites épidémies chez des trayeurs ayant été en contact avec des vaches atteintes de cow-pox.

Mais il faut noter que ces résultats n'ont pas été obtenus par tous les expérimentateurs. Oppenheim et Fessler ont notamment inoculé, sans succès, le tubercule à l'homme, au cobaye et à la cornée du lapin. (Il est vrai que certains auteurs, pour expliquer cet échec, admettent que le tubercule employé était trop ancien et pouvait avoir perdu sa virulence.)

A propos des recherches d'immunisation respective et réciproque du tubercule et de la vaccine, Oppenheim et Fessler font remarquer, d'une part, que la vaccination ne protège pas contre le tubercule (fait également observé par Schulze et ses collaborateurs : la plupart des malades avaient été antérieurement vaccinés), et, d'autre part, que, chez leur malade atteint de tubercules, une vaccination consécutive précoce fut suivie d'une pustule vaccinale type. Il en fut de même d'ailleurs chez une malade de Groth (*Münchener med. Wochens.*, 1928). Gottron, de son côté, ayant réussi à provoquer une pustule vaccinale chez une vache par l'inoculation d'un tubercule, fit ensuite, sur cette vache, une vaccination qui eut un résultat positif, bien que plus lent que sur une vache témoin. (L'auteur n'incrimina d'ailleurs que la faible virulence du tubercule.)

Enfin, si la présence des corpuscules de Guarnieri dans la cornée du lapin, inoculée par le tubercule, semble un argument sérieux, il faut noter que, d'une part elle n'a été constatée par personne autre que Schulze, Seifried et Schaaf, et que, d'autre part, certains auteurs ne considèrent pas ces corpuscules comme spécifiques du cow-pox. Eberleck dit notamment les avoir trouvés sur différentes muqueuses d'animaux indemnes de vaccine.

D'autres faits, les uns positifs, les autres de caractère négatif, ne semblent guère se prêter à l'identité de nature entre le tubercule des trayeurs et la vaccine.

Parmi les premiers, c'est d'abord l'exclusivité du tubercule chez les trayeurs. Tryb fait, à ce propos, remarquer que dans l'Institut tchécoslovaque pour la production de la lymphe vaccinale, jamais aucun tubercule n'a été rencontré chez le personnel chargé de recueillir cette lymphe. C'est, d'autre part, la coexistence fréquente de phénomènes infectieux qui peuvent trouver leur explication aussi bien du côté de la vache que du côté de l'homme. White semble admettre que la majorité des ennuis cutanés des trayeurs résultent de leurs crevasses, où viennent se loger les poils des animaux. C'est également pourquoi Nobl déclarait à la Société des médecins de Vienne, en 1924, que le tubercule des trayeurs devait être dû à des pyogènes banaux. Frei a d'ailleurs observé (*Zentralblatt für Haut Krankh.*, 1928) la coexistence de tubercules et d'une tumeur inflammatoire fistulisée contenant des poils de vache.

Les seconds arguments sont plus troublants encore. L'un des plus frappants est que, jamais, l'apparition d'un tubercule n'a été déterminée par la vaccination jennérienne, même dans sa forme minima, ce qui est en opposition avec la théorie qui fait du tubercule des trayeurs une modalité peu virulente de vaccine. De plus, jamais ce

tubercule n'a pu être reproduit expérimentalement chez l'homme. Il faut encore noter que, en dehors de la seule observation nette de Löhe, il n'a jamais été constaté de coïncidence entre le tubercule des trayeurs et la vaccine type.

D'autre part, le tubercule n'existe pas chez l'animal, où aucun auteur n'a jamais pu le constater spontanément, ni le reproduire expérimentalement. Dans l'Institut tchécoslovaque, cité plus haut, il n'a jamais été rencontré chez 200 bovidés suivis pendant cinq ans.

Enfin, on ne peut pas ne pas être frappé par la disproportion de fréquence qui existe entre le cow-pox et le tubercule des trayeurs.

Si celui-ci a été signalé à d'assez nombreuses reprises par les médecins de l'Europe centrale, dans combien de régions n'est-il pas ignoré? Nous avons dit, plus haut, que, sauf l'observation d'Audry, la littérature française est muette sur ce sujet. Dans les travaux de langue anglaise, après avoir vainement fouillé l'œuvre de Jenner, nous n'avons trouvé que les mentions de White, et encore cet auteur ne fait-il que reproduire des renseignements d'origine allemande. A part le travail de Mariani, qui ne donne guère que les indications bibliographiques des mêmes auteurs, le silence règne dans la littérature italienne et aussi la littérature espagnole.

Nous avons personnellement fait une petite enquête auprès de médecins, de vétérinaires, d'agriculteurs des régions laitières de France. Le Dr Agasse-Lafont, si versé dans les questions d'hygiène professionnelle, n'a aucune expérience sur ce sujet. Il en est de même du Dr Panisset, professeur à l'École vétérinaire d'Alfort; du professeur Favre, de Lyon; du professeur Bodin, de Rennes; des Drs de La Marnierre et Gonin, de Brest; des Drs Le Nouëne et Thorel, du Havre. Le professeur Audry, que nous avons également interrogé, nous a déclaré n'avoir jamais retrouvé de cas semblable à celui qu'il avait signalé en 1898.

Nous tournant alors du côté de la Suisse, nous avons écrit à deux de nos amis : les Drs Gonin, de Lausanne, et de Graffenried, de Berne. Ils se sont informés sur place, l'un auprès du professeur Galli-Valério, titulaire de la chaire d'hygiène de Lausanne; l'autre auprès de ses collègues de Berne, Lucerne et Zurich, où il interviewa le professeur Bruno Bloch... Il ne nous est revenu que des renseignements négatifs, aimablement accompagnés de bibliographie allemande.

Il semble donc, à notre avis, prématuré de considérer les tubercules des trayeurs comme une simple modalité de vaccine. Est-ce à dire qu'ils n'ont aucun rapport avec elle, comme l'écrit Groth, en conclusion de son travail? Loin de nous cette pensée. On ne peut méconnaître l'importance de la reproduction vaccinale, par l'inoculation du tubercule à l'animal. A elle seule, elle suffit à affirmer la participation du virus vaccinal dans l'apparition du tubercule des trayeurs. Mais nous ne croyons pas qu'il faille voir dans cette production la seule manifestation d'un virus atténué ou déformé, et il nous paraît raisonnable d'admettre l'association d'une autre cause. C'est là que le problème reste entier, devant les hypothèses qui se présentent.

S'agit-il de fièvre aphteuse? Cette hypothèse émise par Winternitz semble plausible, d'après le travail de Mariani.

S'agit-il d'une tumeur par corps étranger soit aseptique (observation de Lauener), soit inflammatoire (cas de Frei)? Le travail récent de Gougerot et Eliascheff (*Cliniques de l'hôpital Saint-Louis*) sur les nodules cutanés, permet de concevoir chez les trayeurs soit la formation de nodules durs, fibreux autour d'un corps étranger inerte, soit de nodules inflammatoires par corps étrangers irritants, reliquat de pyodermite ou même inoculation vaccinale.

Faut-il incriminer, comme le veulent Schulze, Seifried et Schaaf, l'influence, sur l'évolution de la vaccine, d'une irritation cutanée? Groth fait remarquer que cela est peu probable, puisque le tubercule des trayeurs peut être observé sur des régions non irritées par le travail (visage en particulier).

Ne s'agit-il pas plutôt de l'association d'une infection pyogène? Winternitz avait isolé un diplostreptocoque (qui ne fut d'ailleurs pathogène ni pour le cobaye ni pour le lapin). Avec Nobl, nous croyons vraisemblable l'action des pyogènes, étant donnée la fréquence relative des accidents inflammatoires concomitants, soit sous forme de suppuration, de panaris, soit sous forme de phénomènes d'œdème et de lymphangite signalés par Schulze et Grundheu.

Ne peut-on, enfin, soulever l'hypothèse d'une réaction allergique, chez des sujets sensibilisés par un contact permanent avec du bétail atteint de cow-pox?

Autant de questions qui ne sont pas résolues. Faut-il donc, avec Sachs (*Dermat. Wochens.*, 1923), grouper sous le nom de tubercules des trayeurs l'ensemble des manifestations cutanées qui peuvent atteindre ces travailleurs aux mains, sous une forme plus ou moins nodulaire, à la suite de leurs occupations professionnelles?

C'est peut-être une sage formule d'attente, jusqu'à ce qu'ait été précisée l'étiologie du type clinique assez particulier, si nettement défini par les descriptions premières d'Audry et de Winternitz.

LES SEPTICÉMIES ET LES ACTIONS A DISTANCE DES MYCOSES

LEURS RÉACTIONS BIOLOGIQUES

PAR

A. NANTA (Toulouse

Les mycoses passent-elles aujourd'hui, comme la syphilis il y a trente ans, d'une « ère dermatologique » à une « ère viscérale »? Pendant près de cent ans les aspects dermatologiques ont tenu la plus grande place dans la littérature ; à l'heure actuelle, ce sont les désordres humoraux et les lésions viscérales qui suscitent le plus vif intérêt, et le plus fécond. De même les questions de morphologie botanique, très minutieusement analysées jusqu'ici, cèdent le pas devant la biologie des champignons : on est conduit ainsi plus facilement aux notions de pathologie générale qui permettent d'expliquer les formes anatomo-cliniques d'identification difficile. Il y a donc une évolution certaine.

Le mouvement a débuté il y a une quinzaine d'années avec les teignes et certaines de leurs complications : il a été introduit en pathologie la notion de lésions calquées sur les tuberculides de Darier — par opposition aux tuberculoses cutanées classiques, — les *trichophytides* de Jadassohn et Bruno Bloch.

On a commencé à discuter à ce propos la possibilité de septicémies mycosiques larvées, ou l'action toxique à distance de champignons qui, certainement moins virulents que beaucoup d'autres, ne paraissaient pas plus capables de passer dans le sang que de provoquer des désordres toxiques étendus. Du même coup, on a invoqué des phénomènes d'allergie comparables à ceux que l'on connaissait dans la syphilis ou la tuberculose.

La question ainsi posée ne doit pas rester cantonnée aux trichophytons ni même aux autres dermatophytes. C'est aux mycoses en général qu'il convient de l'étendre : nous avons donc, à propos d'une aspergillose viscérale, proposé en 1928 la conception et le terme de « mycétides » (les mykides des Allemands). Et Ravaut, en effet, de son côté, a décrit peu après les « levurides » au cours d'affections cutanées à levures : Benedek avait considéré comme des « saccharomycides » les lésions produites par un champignon discuté sous certains rapports.

La pathogénie, la clinique, l'histologie de tout ce chapitre sont certes loin d'être fixées. Mais si la conception est juste, on doit pressentir qu'il existe non seulement des phénomènes humoraux et viscéraux d'importance au cours d'affections mycosiques « signées » par ailleurs, mais aussi, peut-être, un groupe d'affections mycosiques atypiques analogues, relevant d'une septicémie latente.

Cette conception se heurte cependant à des obstacles divers, les uns de doctrine, les autres de fait. En ce qui concerne la doctrine, on peut se rendre compte aujourd'hui que la notion des propriétés parasitaires des champignons, connues au XVIIIe siècle, démontrées par Gruby à propos des teignes (1842-1843), et résumées par Ch. Robin en 1856 à la veille même de l'ère pastorienne, a toujours exercé un curieux effet sur les doctrines mycopathologiques : une tendance invincible à restreindre le pouvoir pathogène des moisissures rencontrées dans les lésions inflammatoires et à limiter leur rôle à celui de saprophytes simples, c'est-à-dire à la condition de vie habituelle des champignons dans la nature, à nier en somme leur pouvoir toxique le plus souvent.

Cette prédisposition et aussi le mode de propagation évident de beaucoup de mycoses, qui se développent parfois prodigieusement de proche en proche sans provoquer de métastases lointaines apparentes, ont fait considérer pendant longtemps les septicémies mycosiques comme exceptionnelles, et appartenant seulement à des espèces très pathogènes.

Et de fait, il est difficile de donner la démonstration du passage de champignons dans le sang par la preuve directe, l'hémoculture, qui n'a guère été trouvée positive que dans un petit nombre de sporotrichoses, blastomycoses, actinomycoses et trichophytoses. La certitude qu'il y a un processus de généralisation par voie sanguine résulte surtout des faits anatomiques, assez nombreux du reste, des blastomycoses et des actinomycoses sévères, qui se comportent exactement comme des infections chroniques hématogènes. On sait bien depuis Rénon que les spores d'*Aspergillus fumigatus* ou *niger*, injectées dans le sac lymphatique de la grenouille, sont happées par les leucocytes et véhiculées dans tous les tissus où on les retrouvera au bout de peu de jours, et où elles vivent pendant des semaines. Mais cette expérience élémentaire, qui montre à la fois le mode d'infection et la septicémie latente des mycoses, virulentes ou non, a dû rester ignorée de beaucoup d'auteurs.

De même on s'est habitué à considérer les inflammations mycosiques sous leur aspect habituel de foyers suppurés riches en parasites.

Examinons donc successivement : 1° la question des foyers inflammatoires atypiques dans les septicémies mycosiques, 2° les altérations sanguines et humorales au cours des mycoses. Nous verrons s'il s'en dégage un témoignage que l'expérimentation vienne corroborer, et si nous pouvons en somme présenter une conception satisfaisante relative aux manifestations atypiques des septicémies mycosiques.

Les foyers inflammatoires dans les septicémies mycosiques.

a. **Septicémies graves.** — Elles peuvent provoquer des manifestations en foyers, ou à distance. Y a-t-il toujours une distinction absolue à faire entre les réactions locales et les autres? C'est ce qu'un examen attentif des faits cliniques et expérimentaux permet de mettre en doute.

La septicémie mycosique, soit aiguë, soit chronique, n'évolue pas toujours, comme on a encore tendance à le croire de nos jours, vers la suppuration des foyers métastatiques, même lorsque le champignon pathogène est hautement virulent et pyogène. En cela, les embolies parasitaires se comportent comme certains foyers d'actinomycose, de sporotrichose ou d'aspergillose primitives, qui prennent l'apparence de tumeurs. On sait qu'il peut se produire dans ces cas de volumineuses tumeurs pseudo-sarcomateuses, dans cesquelles les tissus les plus résistants (os, aponévroses) sont détruits et remplacés par l'inflammation sans que celle-ci passe nécessairement par un stade de suppuration. Dans ces pseudo-tumeurs locales, où tout de même quelques foyers de suppuration apparaissent de loin en loin, les traces du champignon sont parfois minimes : c'est à ces mycétomes, quasi dépourvus de parasites à un examen superficiel, que Chalmers et Archibald donnent le nom de « paramycétomes ». Les lésions toxiques se résument ici à l'hyperplasie conjonctive, avec sclérose de type varié.

Or, au cours des septicémies chroniques telles que les blastomycoses et les actinomycoses, on voit des foyers inflammatoires aussi atypiques. Si l'on examine un des organes qui ont été le mieux étudiés, la rate, on s'aperçoit que les *blastomycoses spléniques* déterminent tantôt des foyers abcédés, tantôt des lésions miliaires disséminées, granulomateuses, non suppurées, tantôt des suffusions hémorragiques, de la sidérose, de la dégénérescence amyloïde, de l'infiltration lymphogranulomateuse diffuse, etc. Dans le type Haberfeld, l'hypertrophie splénique peut être considérable (la rate atteint 2 kilogrammes) alors que les lésions spécifiques sont limitées à des nodules miliaires juxtamalpighiens. Dans le type Darling, l'hypertrophie paraît relever d'une endothéliose diffuse. Et enfin, si l'observation de Riehl, dont nous avons signalé l'importance en 1927, représente bien une blastomycose, comme Busehke et Joseph tendent à l'admettre, il y aurait un type *granulomateux leucémique*.

Dans l'*actinomycose sévère*, les lésions spléniques constatées à l'autopsie sont extrêmement fréquentes (plus des deux tiers des cas). Or, sur 62 observations, Lubarsch ne relève que 16 fois des abcès, dans 18 cas une hypertrophie splénique diffuse, 11 fois l'amyloïdose.

La tuméfaction atteint dans certains cas une fois et demie ou deux fois le volume normal (15 × 8 × 4 cm. Bostroem ; 17 × 9 × 6 cm. Lubarsch) ; mais dans un cas de Kohler, où il y avait un abcès gros comme une pomme, la rate atteignait 21 centimètres dans son grand axe.

On a noté (Lubarsch) la sidérose massive de la pulpe dans un cas ; dans un autre cas, de l'éosinophilie locale.

Quant aux lésions nodulaires non abcédées, on peut voir (Werthemann) des nodules spécifiques manifestement d'origine hématogène à peine gros comme une tête d'épingle, renfermant de petits grains jaunes, et constitués par un tissu de granulation avec cellules épithélioïdes et éosinophiles, le tout formant une petite masse solide bien limitée dans la pulpe. Il existe parfois des infarctus (Richter) et des cicatrices. On sait par ailleurs, que le nodule actinomycosique type (Askanazy) évolue volontiers vers la sclérose, et s'accompagne parfois de sidérose.

Si l'on passe aux *lésions ganglionnaires*, on trouve des hypertrophies inflammatoires de même type, dans les blastomycoses. La maladie de Haberfeld, que nous avons signalée plus haut, débute par des adénopathies cervicales soit mésentériques, satellites de lésions pharyngées ou intestinales, soit suppurées, soit hyperplasiques, à forme de *lymphogranulomatose maligne*. Il est difficile de se faire une opinion ferme sur les faits avancés par E. Dias à propos de la maladie de Hodgkin, dans laquelle cet auteur décrit un champignon (*Adenomyces Cruzi*) non classé : mais les formules de *granulomatose diffuse mycosique* sont des réalités qu'il faut bien prévoir si ce n'est accepter dès maintenant.

En ce qui concerne *le foie et les reins*, ils présentent parfois des lésions dégénératives variées, du même ordre. Dans une streptothricose aiguë, la méningite à streptothrix de l'enfant, étudiée par Sternberg et Wiesner, et les Italiens, on observe

la dégénérescence graisseuse du foie et des reins en même temps que l'infiltration lipoïdique de la rate, avec formation de cellules géantes, tandis que les lésions pulmonaires ou pleurales sont de type suppuré.

Faut-il retenir l'objection que les infections bactériennes concomitantes, parmi lesquelles la tuberculose et la syphilis jouent fréquemment un rôle, ne sont peut-être pas étrangères à l'évolution de divers foyers viscéraux? C'est possible pour certains cas, mais non pour tous.

Foyers déshabités. — Et même les travaux de Medlar, de Miller sur la sclérose blastomycosique montrent que, tout comme l'aspergillose pulmonaire scléreuse (Rénon, Sergent), ces infections se comportent parfois comme la tuberculose fibreuse la plus banale dans leurs foyers primitifs. Il y a une évolution spontanée de certains de ces foyers de mycose grave vers la sclérose des tissus et la mort des parasites. Dieulafoy, Chantemesse et Widal ont expressément noté ces faits en 1890 à propos de la pseudo-tuberculose aspergillaire à *Asp. fumigatus*.

On est conduit par corollaire à se demander si bon nombre de lésions d'inoculation [cutanées (Busse), ou pulmonaires] qui évoluent pendant cinq, six, sept ans, avant de se généraliser, ne sont pas réellement accompagnées, pendant cette longue période d'incubation, d'une septicémie histologique abortive, nécessaire à la sensibilisation de l'organisme et au développement des métastases viscérales.

Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable que diverses levures moins pathogènes, issues de foyers cutanés plus superficiels et moins largement perméables que les blastomycoses profondes, sont évidemment capables de se généraliser ainsi sans bruit, comme nous le verrons tout à l'heure.

Les champignons les plus virulents, soit dans les infections locales, soit dans les septicémies, manifestent donc tantôt le pouvoir classique de provoquer des lésions suppurées, tantôt des propriétés pathogènes qui n'aboutissent qu'à l'hypertrophie du tissu réticulo-endothélial, à la sidérose, à la sclérose, etc., à la formation, en somme, de foyers inflammatoires par toxi-infection à distance. Notons en passant que les champignons à gros thalle sont aussi capables que les microsiphonés de disparaître des lésions, contrairement à ce que l'on nous a objecté en 1928 : leur membrane est rapidement digérée parfois.

En ce qui concerne l'évolution de ces mêmes mycoses, il est de notion courante que pour le même agent pathogène ou pour des espèces voisines, autant qu'on puisse le savoir actuellement, les unes ont une évolution maligne, d'autres une évolution bénigne et restent cantonnées pendant longtemps à la lésion d'inoculation : par exemple, dans la blastomycose type Haberfeld la forme cutanée se comporte comme plus bénigne que la forme lymphadénoïde.

Signalons même que les blastomycoses qui provoquent les infections les plus graves, avortent peut-être dans leurs septicémies en déterminant ainsi des formes curables (Gomes).

Si nous comparons ceci aux phénomènes inverses qui se passent dans certaines dermatomycoses, où, au contraire, des espèces habituellement peu virulentes se généralisent par septicémie, nous marquerons un second contraste de même ordre, également instructif en ce qui concerne la biologie de ces infections mycosiques.

b. **Septicémie des mycoses bénignes. Les mycétides. — Les trichophytides.** — Au cours des trichophyties, Sabouraud, Lewandowsky avaient observé des exanthèmes dont Jadassohn et Bruno Bloch ont montré la valeur et développé les aspects et l'explication. Le premier des auteurs allemands a mentionné une trichophytie lichénoïde chez l'enfant, le second un cas d'efflorescence noueuse ; et, appelant le tout, par analogie avec les tuberculides, des trichophytides, il concluait que cette affection représentait un exanthème par allergie au cours de trichophytie hématogène.

C'est Sutter qui, affirmant la participation générale de l'organisme à l'infection, parla de *trichophytose*, montra un champignon dans un ganglion, ce qui entraînait la conviction, vu les faits expérimentaux d'inoculation intracardiaque avec une émulsion de spores (Saeves), qu'il existait bien une infection hématogène à la base des trichophytides. Du reste Jessner, Ambrosoli, devaient réussir des hémocultures avec le sang de patients présentant des trichophytides ; on en connaît aujourd'hui 10 cas.

Chable met en évidence les microsporides ; et Arzt et Fuhs réussissent, au cours d'une épidémie de microsporie, à Vienne, une hémoculture.

Enfin, Pasini, Ambrosoli, Martinotti, et, plus récemment, Habermann, décrivent des exanthèmes généralisés au cours de favus, et des favides leucodermiques.

Quant aux faits, plus rares, d'érythème noueux, ils peuvent s'accompagner de localisations périarticulaires rhumatoïdes.

Nous avons donc pu légitimement nous demander si certains ulcères de jambe avec sidérose périphérique ne représentaient pas une mani-

festation à distance d'une aspergillose viscérale.

L'intérêt de ces multiples lésions cutanées est que, par leur variété, leur distribution, leur caractère et leur type éruptif, elles rappellent incontestablement les manifestations tuberculeuses de même ordre, les éruptions de la syphilis secondaire, ou simplement certaines dermatoses toxi-infectieuses ou médicamenteuses qui, toutes, traduisent une infection hématogène ou des réactions cutanées d'origine profonde. Elles plaident donc, rien que par la clinique, en faveur non pas d'une dissémination cutanée, mais d'une mycose par infestation profonde (notamment les trichophytides corymbiformes).

Ces poussées exanthématiques sont en effet marquées aussi par de la fièvre très vive, des douleurs rhumatoïdes, de la leucocytose, avec adénopathies et tuméfaction de rate, bronchite, céphalée, etc. Nous résumerons ici une des observations de Bruno Bloch (1912).

Observation. — Garçon de neuf ans, bien portant jusque-là, qui est atteint depuis trois semaines environ, comme un plus jeune frère, d'une trichophytie due à *Trichophyton gypseum* (contamination par un chat?). Le cuir chevelu est atteint en grande partie avec tuméfactions nodulaires isolées ou confluentes et foyers de suppuration. Sur les bras, le tronc, la poitrine, les cuisses, etc., papules parfois croûteuses ou vésiculeuses, à type de lichen scrofulosorum. Globules blancs 19 700 ; rouges 5 412 000 avec polynucleose. Température entre 37° et 38°. Rate normale. Après injection de trichophytine surviennent des tuméfactions disséminées à type d'érythème noueux, des papules et des placards rouges : réaction de Mora positive. On pratique plusieurs injections de trichophytine et l'on voit apparaître des ganglions tuméfiés une leucocytose encore plus marquée (28 100), une grosse rate qui déborde les fausses côtes de deux travers de doigt, température 38°,6, pouls 120, tandis que les nodules inflammatoires de la peau tendent à s'effacer vers le quinzième jour.

Au bout de trois semaines tout rentre dans l'ordre, mais le nombre des globules blancs retombant à 11 000 ; on s'aperçoit que le malade a perdu 2 millions de globules rouges au millimètre cube. La sensibilité aux injections de trichophytine disparaît avec la guérison. Il persiste cependant quelques nodules qui ont disparu au bout de deux mois complets.

Quelle est la signification de ces faits?

1° La première remarque est que pour la première fois on s'aperçoit que les teignes, les vulgaires teignes, dont des botanistes écrivaient encore en 1913 que les champignons ne pouvaient certainement pas passer dans le sang, sont bien des infections analogues à tant d'autres : comme les bactéries, comme le plus banal de tous les staphylocoques, du jour où ces champignons deviennent pathogènes, on ne sait où leur pouvoir s'arrête. Plus récemment même Pélévine et Tchernogouboff ont apporté un fait de trichophytose osseuse et ganglionnaire familiale, qui montre un dermatophyte se comportant après tout comme aussi virulent qu'un bacille de Koch.

2° La deuxième est que ces parasites témoignent malgré tout d'un dermotropisme incontestable. Dans ces septicémies les manifestations viscérales sont inconstantes, souvent légères, en regard des altérations cutanées secondaires qui restent la règle.

3° En troisième lieu, les foyers cutanés apparus au cours de la septicémie renferment quelquefois des parasites : un petit nombre d'auteurs ont pu les mettre en évidence, par la culture ou l'examen direct, pendant les tout premiers jours (8 fois dans les trichophytides, 4 fois dans les microsporides, 5 fois dans les favides). Généralement les foyers sont donc ou déshabités, ou d'origine toxique.

4° Enfin nous touchons ici à la pathogénie de ces lésions disséminées : s'agit-il de septicémie mycosique? d'un type de réaction inflammatoire toxique, d'ordre humoral?

C'est là un des aspects les plus intéressants du problème, sur lequel il convient de s'arrêter plus longuement : car, à ce propos, pour expliquer la virulence d'un champignon que personne certes ne songeait à comparer à ce point de vue au bacille de Koch, Bruno Bloch a invoqué les phénomènes d'allergie.

a. S'agit-il d'une septicémie? Les hémocultures positives, la présence du champignon dans les efflorescences parfois, la distribution par aires vasculaires des lésions sont des arguments péremptoires en faveur de l'origine septicémique de l'affection. Le mode de pénétration du champignon dans l'organisme est d'ailleurs assez difficile à saisir, puisque Nannizi a émis l'hypothèse d'un virus filtrant.

Cependant Bruno Bloch a réussi dans deux cas à provoquer des efflorescences de même type chez des malades déjà guéris, par injection de trichophytine. Y aurait-il aussi des efflorescences d'origine purement toxique ?

b. En quoi l'allergie pourrait-elle expliquer ces faits nouveaux?

L'allergie, c'est-à-dire le pouvoir, en l'espèce, de réagir avec violence à des irritations toxiques, déterminées à distance, en divers points de l'économie, par des particules de champignons plus ou moins intactes ou par le dépôt de substances toxiques véhiculées par voie hématogène, cette allergie suppose donc le passage dans le sang d'éléments mycosiques, figurés ou non. C'est un phénomène différent de l'immunité, de la circula-

tion d'anticorps, et conditionné principalement par la sensibilisation du terrain. Ainsi Bruno Bloch explique-t-il que des trichophytides n'apparaissent guère qu'au décours des lésions profondes ou après leur guérison, et qu'elles soient réveillées par diverses excitations chimiques, traumatiques ou thérapeutiques.

Cette intéressante conception présente une lacune ; elle n'aborde pas du tout ce qui concerne les propriétés biologiques du champignon. La manière dont on conçoit l'allergie, comme un mode d'irritation cellulaire greffé sur les phénomènes d'immunité et distinct d'eux, donne satisfaction aux esprits qui voient dans l'inflammation une « lutte » et des causes finales. Mais sur le terrain des inflammations mycosiques on ne peut négliger d'entreprendre l'étude des phénomènes de symbiose, de fermentation, de floraison ou de fructification. Nous n'insisterons pas sur ce sujet.

Car, le fait essentiel est, bien qu'un parasite faiblement virulent le devient tout à coup à un haut degré. Retrouvera-t-on en clinique humaine des faits de trichophytose aiguë cachectique tels qu'en connaissent les vétérinaires et les expérimentateurs? Kogoj, à l'école Jadassohn, a remarqué que parmi les lapins injectés avec *Achorion Quickeanum*, beaucoup mouraient sans qu'on puisse invoquer autre chose que le trichophyton injecté, sans même qu'on ait vu apparaître des foyers déterminés ; d'autres mouraient assez tardivement, alors que l'affection cutanée était guérie et la maladie générale terminée, avec un amaigrissement considérable et des signes de cachexie.

Il est clair, par analogie, que les trichophytoses, en clinique humaine, ne posent pas un problème biologique unilatéral et uniquement lié aux modifications humorales. Il y a un problème de biologie du champignon. C'est celui que nous avons abordé à propos d'une aspergillose sidérosique.

Dans l'aspergillose nous avons décrit un type splénomégalique chez l'homme, dans lequel les lésions spécifiques sont représentées par des foyers sidérosiques spléniques. Exceptionnellement nous avions trouvé des filaments identifiés par Pinoy comme appartenant à un aspergillus, et généralement altérés. Plus souvent il existait des vestiges de filaments homogènes, des débris de membrane calcifiée ou sidérosique : si bien que nous pouvions comparer en 1928 ces lésions à des « mycétides », — non point, comme on l'a dit, à des lésions riches en champignons. Nous avons reproduit expérimentalement ces figures de désintégration mycélienne avec aspect homogène réfringent, surcolorable. Plus tard nous avons reproduit avec Oberling dans la rate du chien des foyers de sidérose avec infiltration granulomateuse. Enfin nous avons montré plus récemment comment les spores aspergillaires, masquées sous l'incrustation sidérosique, pouvaient d'une part passer inaperçues sous l'abondance des dépôts sidérosiques, d'autre part essaimer, sous cette forme dissimulée, dans le foie et le poumon.

Il y a donc des *formes masquées des champignons* au cours de septicémie larvée, et c'est, semble-t-il, dans les foyers scléreux, sidérosiques, granulomateux que ces formes ont le plus de chance de passer inaperçues.

Quelle que soit la rareté des septicémies aspergillaires, qui habituellement ne se trahissent que par la formation d'abcès isolés (cerveau, rein, etc.), une observation récente montre un type de septicémie aspergillaire issue d'un mycétome du pied, avec éruption d'efflorescences cutanées (aspergillides) dues à *Asp. niger* (Cartia).

Ici nous touchons à une question importante en matière d'aspergillus et à leur pouvoir pathogène.

On s'est fondé, pour refuser le plus souvent aux aspergillus un pouvoir pathogène étendu, sur l'expérimentation, qui est très difficile à réaliser. Mais les botanistes américains, tels que Thom et Church, savent fort bien que cette expérimentation est est à reprendre en entier.

De fait, récemment Leblanc (de Louvain), reprenant à notre instigation dans le laboratoire du professeur Biourge, une série d'inoculations intraspléniques avec *Asp. conicus, Asp. jeanselmei, Asp.* (P) *hypohyantinum, Asp. sulphureus, Asp. gracilis, Asp. rubescens*, etc., a réussi à provoquer des phénomènes de sidérose splénique avec cachexie.

De son côté, Oberling obtient avec *Asp. Nantae*, par inoculation intracérébrale, une sidérose locale avec amaigrissement. Avec *Asp. fumigatus* Leblois avait déjà décrit une forme cachectisante de la maladie aspergillaire.

Avec *Asp. niger*, nous avons obtenu, avec Oberling, chez le chien, une lésion expérimentale sidérosique grave.

Maladies à levures (Levurides de Ravaut). — Nous relaterons ici brièvement enfin les notions relatives aux éruptions cutanées dues aux levures.

On peut penser, depuis les travaux de Petges et de l'école bordelaise suivis de beaucoup d'autres, que les levures rencontrées dans les eczémas, intertrigos, dyshidroses etc., sont plus souvent pathogènes qu'on ne l'a accordé.

Or ces lésions minimes, ou même des lésions

viscérales occultes, qu'il s'agisse de saccharomyces, d'endomyces (*monilia*), cryptococcus, etc., ne sont-elles pas le point de départ de septicémies occultes, qui ne se manifestent qu'à distance par des éruptions à type de parakératose, chez les individus sensibilisés? Ce sont les faits que Ravaut a décrits sous le nom de levurides, réussissant à provoquer par intradermo-réaction à la levurine (extraite de saccharomyces) des réactions cutanées de divers types, tout à fait analogues aux lésions mycosiques primitives, mais dépourvues de parasites. Exceptionnellement on aurait pu déceler le champignon dans le sang (Benedek) : *Schizosaccharomyces*).

Ravaut apporte ainsi un fait remarquable comparable à celui de Bloch, que nous venons de citer : une malade atteinte d'intertrigo étendu datant de plusieurs mois, chez laquelle toutes les cultures sont négatives mais qui, réagissant d'une manière intense aux intradermo-réactions de levurine, fut très améliorée au point de vue de ses réactions, et guérie en ce qui concerne sa maladie. Il y avait similitude très nette entre les réactions allergiques provoquées par les injections de levurine et les lésions levuraires banales.

Ravaut et Civatte, histologiquement, ont retrouvé la parakératose de ces lésions eczématiformes et en ont déterminé le mode de production.

Bien des éruptions eczématiformes, sèches ou suintantes, nous apparaissent donc comme le résultat d'une action à distance d'origine mycosique.

Les altérations sanguines et humorales.

La règle au cours des blastomycoses est d'observer une leucocytose accusée qui peut aller jusqu'à 20 000 ou 25 000 globules blancs par millimètre cube. Cette leucocytose n'est pas nécessairement en rapport avec la formation de foyers suppurés, si l'on en croit Richter, qui trouve chez le cobaye une leucocytose importante et précoce au bout d'une heure seulement après une injection de champignons.

Au contraire, les formes splénomégaliques type Darling peuvent s'accompagner de leucopénie ; l'observation de Riehl comportait une éosinophilie sanguine, à 32,5 p. 100, et dans une phase terminale une lymphocytose relative à 40 p. 100. Dans un cas de *granuloma coccidioïdes* il y avait une éosinophilie à 9 p. 100.

La déviation du complément a été parfois positive avec un antigène alcoolique : Rebaudi, Neuber, Reliche, Daves ; négative pour Freeman et Weidman. La séro-agglutination a été trouvée positive (à 1 p. 100) par Tarchini. Les réactions d'immunité positives trouvées par Ramel avec une blastomycine ne paraissent pas valables pour tous les cas à Buschke et Joseph. Dans le *granuloma coccidioïdes* Daves trouve une cuti-réaction positive. Cependant, en général, ces réactions ne sont pas spécifiques ; ce sont des réactions de groupe. Le sérum des actimomycosiques fixe le complément aussi bien en présence d'endomyces que d'actinomyces ; celui des sporotrichosiques en présence de sporotrichum, d'actinomyces et d'endomyces ; celui des sujets atteints de muguet coagglutine et cofixe le complément en présence de sporotrichum. Dans un cas d'hémisporose Gougerot et Caraven ont trouvé une agglutination positive vis-à-vis d'hemispora, actinomyces et sporotrichum. Dans un cas d'affection à *Oïdium cutaneum* il y avait cofixation pour sporotrichum.

Les réactions d'agglutination ne sont pas passées dans la pratique pour la sporotrichose. Cependant Roger a décrit des altérations chez *Endomyces albicans*, mélangé avec du sérum d'animaux vaccinés contre ce parasite.

Enfin la cuti-réaction aspergillaire a été trouvée positive par Nicaud, mais variable suivant les antigènes ; et même la répétition des inoculations intradermiques paraissait provoquer une réaction en foyer à distance sur les lésions pulmonaires en cause (*Asp. fumigatus*).

C'est la trichophytine qui a fait l'objet des études les plus détaillées.

Depuis Plato, puis Truffi, Bruno Bloch, et divers expérimentateurs (Basch, Brocq-Rousseu, Urbain et Barotte en France), on sait que les trichophyties (microsporines et favus compris) déterminent chez l'homme un état de sensibilisation vis-à-vis des substances sécrétées par le champignon (trichophytines), variable suivant les cas. La réaction est constamment positive et forte à l'incoculation intradermique en cas de kérion (inflammation profonde) ; elle devient de moins en moins vive et de moins en moins constante à mesure que les malades injectés présentent des lésions moins profondes : elle peut être nulle dans les cas d'infection épidermique pure. Elle est minime dans la microsporie (*M. Audouini*) et dans le favus, c'est-à-dire régulièrement négative, dit Stein, en cas de favus dû à *Asp. Schœnlini*, parfois positive quand il s'agit d'Achorion animaux. Il y a des exceptions.

Expérimentalement, Sabouraud avait vu que les cobayes inoculés de trichophytie étaient devenus impropres à une inoculation ultérieure. Les travaux de Bruno Bloch ont précisé dans quelles conditions cette immunité se réalise : c'est habituellement un phénomène contemporain d'une

allergie remarquable à la fois par la violence de ses réactions et par son caractère local : on a pu dire que l'allergie était de ce fait un phénomène d'ordre cellulaire local, et qui ne pouvait du reste être transféré passivement d'un sujet malade à un sujet neuf.

La réaction paraît spécifique, mais dans la mesure que voici : « N'importe quelle favine, microsporine ou trichophytine donnera la même dermo-réaction à la peau d'un sujet vacciné par un kérion antérieur. Et la même réaction ne se produit pas après l'injection des toxines d'un sporotrichum.

« Ce fait nous avertit d'emblée que tous nos dermatophytes (tous les champignons qui font les teignes) appartiennent à la même famille ou à des familles si proches qu'on peut les réunir côte à côte. Et sans aucun souci de classification théorique, nous les appellerons les dermatophytes

« Ceci est déjà capital, puisque certains mycologues n'ont pas craint de distribuer aux quatre coins de la nomenclature des êtres dont tout ce que nous savons nous montre qu'ils sont proches parents. » (Sabouraud.)

Les altérations sérologiques concomitantes (déviation du complément) considérées comme négatives par Sutter, Pecori, Kusunoki, seraient parfois positives chez l'homme en employant des antigènes mycéliens, dans les formes d'infection profonde. Elles sont généralement positives chez l'animal en prenant une émulsion de trichophytons comme antigènes, et non une trichophytine.

Mais, au point de vue clinique, la cuti-réaction à la trichophytine possède une valeur supérieure.

L'impression qui se dégage de cette étude est que les phénomènes biologiques sont singulièrement contradictoires entre eux en ce qui concerne les désordres humoraux et hématologiques. Au point de vue doctrinal, les cuti-réactions, auxquelles on ne peut dénier une certaine valeur pratique, contredisent et les classifications botaniques et les groupements que la pathologie autorise à faire parfois dans les mycoses. Elles ne nous conduisent pas du tout à concevoir l'immunité dans les mycoses comme un phénomène comparable d'assez près à l'immunité de beaucoup de maladies bactériennes. Si l'on entrevoit que la vaccinothérapie soit réalisable par quelques faits isolés, sa mise en œuvre dans la pratique paraît du reste pleine de difficultés.

Quant aux inflammations mycosiques, elles ne se réduisent pas à un type de mycose suppurée ; elles paraissent, elles aussi, variables et de formule parfois très complexe. C'est ainsi que, au cours des septicémies mycosiques sévères, l'inflammation peut se borner à la formation de foyers scléreux ou sidérosiques discrets et étendus tandis qu'au cours des dermatomycoses à trichophytons ou à levures, affections bénignes, on voit des syndromes généralisés de septicémie larvée. D'un côté comme de l'autre, la biologie des mycoses nous apparaît à l'heure actuelle pleine d'imprévu.

Retenons en tout cas, au point de vue pratique, l'existence de pseudoleucémies mycosiques ou même de granulomatoses splénomégaliques, et celle de manifestations cutanées de type eczéma sec ou suintant, peut-être celle d'ulcères de jambes avec sidérose.

La physionomie de ces *mycétides* malgré son imprécision actuelle et l'impossibilité où l'on se trouve encore le plus souvent, de dire avec certitude si leurs foyers non habités, proviennent de lésions déshabités où de réactions toxiques à distance, ne peut manquer de retenir l'attention, en raison des conséquences thérapeutiques qui s'imposent.

LES RAYONS X ULTRA-MOUS
LEURS INDICATIONS EN DERMATOLOGIE

PAR

les Drs E. et H. BIANCANI

Place des rayons X ultra-mous dans le domaine des radiations électro-magnétiques.

Entre les rayons X employés en radiologie et les rayons ultra-violets employés en actinologie, il existe dans le spectre une vaste région étudiée récemment par les physiciens et qui peut être divisée en trois zones : la zone des rayons ultra-violets extrêmes, comprise entre 2 800 A° et 136 A°, la zone des rayons X ultra-mous, comprise entre 1 A° et 12 A°, enfin, entre les deux, la zone des rayons dits intermédiaires.

La zone des rayons ultra-violets extrêmes a été étudiée par Schumann jusqu'à 1 220 A°, par Lyman jusqu'à 510 A° et par Millikan jusqu'à 136 A°.

La zone des rayons X ultra-mous a été étudiée par Siegbahn et ses élèves jusqu'à 12 A° environ.

Enfin la zone des rayons intermédiaires a été étudiée par Holroeck. Les rayons intermédiaires ont à la fois les propriétés des rayons ultra-violets : réflexion sur une surface métallique et diffraction au travers d'une fente étroite — et celles des rayons X : action sur les électrons intra-atomiques (phénomène de fluorescence, phénomène photo-électrique), sans modification du

rapport respectif des atomes (liaisons moléculaires).

On peut produire ces trois variétés de rayonnement en faisant fonctionner un tube à pure émission électronique sous des tensions de plus en plus basses. Soit un récipient T dans lequel on a fait le vide et qui contient, à ses deux extrémités, deux plaques parallèles : l'une, anode, reliée au pôle positif ; l'autre, cathode, reliée au pôle négatif d'une source de force électromotrice constante. La cathode est portée à l'incandescence et l'on établit entre les électrodes une différence de potentiel V. Le métal de la cathode chauffé à l'incandescence dans le vide émet facilement des électrons. Ces électrons sont dirigés par le champ électrique de la cathode vers l'anode (ou anticathode) avec une vitesse qui dépend de la différence de potentiel V. Les électrons sont arrêtés brusquement par l'anode et il y a émission d'un rayonnement. La longueur d'onde du rayonnement est en rapport avec la vitesse des électrons. Le tube Coolidge réalise ce type de décharge. Or, si nous faisons fonctionner ce tube sous de faibles tensions, nous pouvons obtenir des rayons X ultra-mous, des rayons intermédiaires, des rayons ultra-violets de très courtes longueurs d'onde. S'il fonctionne sous 1 200 volts, nous obtiendrons des rayons X de 10 A°, et s'il fonctionne sous 24 volts nous obtiendrons de l'utra-violet de Lyman : 500 A°.

L'étude de la région centrale du spectre que nous venons d'envisager : 1 800 A° — 10 A° est de date récente, car les expérimentateurs se trouvaient en présence de difficultés techniques provenant des deux raisons suivantes : le rendement du tube Coolidge diminue rapidement lorsque le potentiel diminue et n'est que de 10^{-7} dans le domaine des rayons intermédiaires ; et d'autre part, l'absorption de ces rayons est considérable : ainsi une feuille de celluloïd de 0,08 micron d'épaisseur ne laisse passer que quelques pour cent de la longueur d'onde 360 A°. Aussi cette région centrale du spectre ne peut intéresser la biologie et la thérapeutique.

Il n'en est pas de même des parties extrêmes de cette région spectrale : rayons ultra-violets compris entre 2 800 A° et 1 800 A° et rayons X ultra-mous compris entre 1 A° et 10 A°. Les premiers ne peuvent être produits par le tube Coolidge, qui devrait travailler sous des tensions beaucoup trop basses, mais on peut les produire en quantité suffisante grâce à l'emploi des arcs électriques (lampes à vapeur de mercure — électrodes en charbons métallisés). Quant aux rayons X ultra-mous de 1 à 10 A°, le tube Coolidge peut les produire en quantité suffisante, car il travaille alors sous une tension assez élevée.

D'autre part, les uns et les autres de ces rayons sont beaucoup moins activement absorbés par la matière. Aussi est-il légitime d'expérimenter leur action en biologie et en médecine.

Or, le degré de pénétration dans le protoplasme est du même ordre pour ces deux groupes de radiations. Les rayons ultra-violets de 2 000 A° et les rayons X de 8 A° sont absorbés par quelques μ ; les rayons ultra-violets de 2 800 A° à 2 300 A° et les rayons X de 3 à 5 A° pénètrent à une profondeur d'une centaine de μ environ. Enfin les longueurs d'onde supérieures à 2 800 A° et inférieures à 3 A° pénètrent plus profondément.

Mais ces deux groupes de radiations auront-elles les mêmes actions biologiques? Nous savons que les rayons ultra-violets nécessitent pour leur production de 10 à 50 volts environ, et les rayons X ultra-mous de 1 200 à 12 000 volts ; qu'ils apportent par conséquent des quantités d'énergie fort différentes et que les premiers s'attaquent aux édifices moléculaires et les seconds à la constitution même de l'atome. Il est donc probable qu'à égalité d'absorption leurs effets sur la cellule seront différents.

Nous envisagerons dans cette étude les effets biologiques et thérapeutiques des rayons X ultra-mous.

L'idée d'utiliser en thérapeutique des rayons X mous ne date pas d'hier. Déjà, au début de l'emploi des rayons X dans un but thérapeutique, Belot avait fait construire des tubes à paroi très mince et capables d'émettre des rayons X mous. Ces rayons X étaient encore pénétrants et ne se trouvèrent pas doués de propriétés spéciales. Bucky, en employant des tubes à anticathode de ferro-chrome avec une fenêtre en verre de Lindemann très transparent aux rayons X de 1 à 3 A° et en travaillant sous des tensions qui ne dépassaient pas 10 kilovolts, obtint un rayonnement hétérogène de 1,5 à 2 A°. Ce rayonnement était déjà un peu différent du rayonnement ordinaire, car il était absorbé intensément par la peau. Toutefois on s'aperçut qu'il était encore assez pénétrant et pouvait atteindre la couche vasculaire. On s'est alors demandé si on ne pouvait utiliser des rayons X de longueur d'onde encore plus grande, très peu pénétrants, absorbés en grande partie par l'épiderme.

Dauvillier en 1927, en employant un tube Coolidge (anticathode d'aluminium) avec une fenêtre en cellophane et en travaillant sous des tensions efficaces de 3 000 volts, put enfin obtenir un rayonnement hétérogène de 4 à 5 A°. Or, ce

rayonnement s'est trouvé être particulièrement intéressant en dermatologie, car il est absorbé en grande partie par l'épiderme et ne paraît produire aucune lésion durable.

On a enfin pu obtenir un rayonnement monochromatique afin d'étudier d'une façon précise l'action biologique d'une radiation déterminée (8 A°, 4 A°).

Émission des rayons X ultra-mous.

Leur absorption.

I. Emission du rayonnement. Les tubes générateurs. — Les tubes générateurs de rayons X ultra-mous peuvent être divisés en trois classes : ceux qui émettent un rayonnement compris entre 1 et 3 A°, ceux qui émettent un rayonnement compris entre 3 et 5 A°, enfin ceux qui émettent un rayonnement monochromatique : 8 A°, 4 A°.

Tubes générateurs de rayons de 1 à 3 A°. — Ces tubes travaillent sous des tensions de 9 à 12 kilovolts. Le plus habituellement utilisé est un tube à anticathode de ferro-chrome. Ce tube, étudié par Bucky, donne une radiation caractéristique voisine de 2 A°. Il est muni d'une fenêtre en verre très transparente : verre Lindemann (borate de lithium et de glucinium). Lorsqu'il travaille sous des tensions ne dépassant pas 10 kilovolts, il émet un rayonnement très intense compris entre 1,5 et 2 A°. D'autres tubes générateurs de rayons de 1 à 3 A° ont été également utilisés ; les uns à anticathode en cuivre, fer, chrome, émettent dans le domaine des rayons de 1 à 3 A° leurs raies caractéristiques K ; les autres sont à anticathodes en tungstène.

Tubes générateurs de rayons de 3 à 8 A°. — Dauvillier a créé un tube, basé sur le principe Coolidge, à anticathode en aluminium et à fenêtre en cellophane, très mince (20 μ). Ce tube, excité par une tension efficace de 3 000 volts, émet un rayonnement hétérogène : radiations comprises entre 3 et 8 A°. Ce rayonnement se compose, comme l'a montré Holweck, non pas des raies caractéristiques de l'aluminium qui sont en grande partie absorbées par la cellophane, mais par une portion du fond spectral continu qui est particulièrement intense à cause du dépôt rapide sur l'anticathode d'une mince couche de tungstène évaporé par le filament. Ce tube, qui n'est pas scellé, doit être constamment évacué, pendant son fonctionnement, par une pompe à vide à vapeur de mercure qui elle-même s'amorce sur un vide préliminaire obtenu avec la pompe double à palette de Gaiffe-Gallot et Pilon.

Le tube de Dauvillier n'étant pas d'un emploi facile en biologie et en médecine à cause du manque de souplesse des joints picienés, du prix élevé et de l'encombrement du dispositif de pompage, a subi d'heureuses transformations de la part de Dognon et Massa, de Saidman et Cahen.

Tubes générateurs d'un rayonnement monochromatique : 8 A°, 4 A°. — Pour obtenir un rayonnement monochromatique, on peut utiliser le tube de Dauvillier, à condition de remplacer la feuille de cellophane par une feuille d'aluminium d'une épaisseur suffisante (15 μ), mais le rendement d'un tel tube devient très faible.

Dognon et Massa ont pu étudier les rayons de 8 A° en utilisant un tube à gaz muni d'une anticathode d'aluminium avec une fenêtre d'aluminium et travaillant sous des tensions continues de 2 500 à 3 500 volts. Ce tube émet un rayonnement de 8 A° aussi pur que possible (88 à 92 p. 100 de rayons caractéristiques de 8 A°).

Holweck a pu expérimenter l'action des rayons de 8 A° et de 4 A° grâce à l'emploi d'un tube fonctionnant sur la pompe inventé par lui et dont la fenêtre est en aluminium pour l'obtention d'un rayonnement de 8 A° et en argent pour l'obtention d'un rayonnement de 4 A°. Ce tube a permis à Lacassagne d'entreprendre une série de belles études biologiques.

II. Absorption du rayonnement. — Une des caractéristiques physiques principales des rayons X ultra-mous est leur grande absorbabilité.

Dans le domaine des rayons compris entre 1 et 3 A°, l'air agit déjà comme un véritable filtre et le rayonnement de 1 à 3 A° émis sous une tension de 11 kilovolts et traversant 10 centimètres d'air se trouve affaibli dans la proportion de 10 p. 100.

Cet affaiblissement augmente dans le domaine des rayons compris entre 3 et 8 A°, quelques centimètres d'air absorbant complètement ces rayons. Enfin, 5 millimètres d'air absorbent la moitié du rayonnement de 8 A°.

Si nous envisageons d'autre part l'absorption des rayons de 4 et 5 A° par la cellophane dont nous avons vu l'utilisation au niveau des fenêtres des tubes générateurs du rayonnement, et dont le pouvoir absorbant est à peu près identique à celui des tissus, nous constatons que la transmission de ces rayons de 4 et 5 A° à travers une feuille de cellophane extrêmement mince de 20 μ (pour différentes tensions du tube Dauvillier) est la suivante :

Tension (continue).	Transmission.
3 kilovolts.	33 p. 100.
3,5 —	41 —
4 —	52 —
4,5 —	58 —

L'étude précédente nous montre l'importance de bien connaître les facteurs suivants, lorsqu'on veut entreprendre l'étude biologique et thérapeutique des rayons X ultra-mous :

1° Tension d'excitation (dans sa forme et sa grandeur) ;

2° La nature de l'anticathode ;

3° La nature du filtre et son épaisseur ;

4° La distance du tube au réactif qui devra être la plus courte possible (inférieure à 10 centimètres), du fait de l'absorption par l'air.

Les actions biologiques. — Réactions cutanées.

I. **Les réactions cellulaires.** — Nous avons vu précédemment, au cours de notre étude physique des rayons X ultra-mous, que les tubes générateurs pouvaient émettre soit des rayonnements hétérogènes 1 à 3 A°, 3 à 8 A°, soit des rayonnements monochromatiques 8 A°, 4 A°. En physiologie humaine, seuls les rayonnements hétérogènes peuvent être utilisés, car ils apportent avec eux une quantité d'énergie suffisante et peuvent être appliqués sur une surface cutanée d'assez grande étendue ; mais en physiologie cellulaire, les rayonnements monochromatiques se prêtent à l'expérimentation, car le réactif biologique de très faible dimension : cellule, tissu, peut être placé contre la fenêtre même du tube. Cette expérimentation, entreprise par Lacassagne et Holweck, a fourni des documents précieux pour la connaissance des lois qui régissent les réactions de cellules à l'énergie radiante.

Ainsi, Lacassagne a montré que, pour les rayons de 8 A°, il suffisait d'irradier pendant deux secondes, à une distance de 3 millimètres, une culture de pyocyanique pour la rendre moins opaque ; une irradiation de quarante secondes détruit une grande partie des microbes ; après cinq minutes d'irradiation, la stérilisation est complète. Des expériences similaires entreprises avec le staphylocoque ont montré à l'auteur que les durées d'irradiation pour obtenir les mêmes effets étaient de cinq secondes, trois et dix minutes.

Poursuivant ces études et perfectionnant leur technique, Lacassagne et Holweck sont parvenus à calculer le nombre de quanta nécessaire pour tuer un microbe. Ils ont constaté que pour les rayons de 8 A°, il fallait que 4 quanta au moins fussent absorbés par sa zone sensible pour que le pyocyanique fût détruit, qu'un quantum suffisait à l'obtention de cet effet pour les rayons de 4 A°.

II. **Les réactions cutanées.** — 1° **Transparence de la peau aux rayons X ultra-mous.** — Pour connaître l'effet du rayonnement qui nous intéresse ici sur les processus cutanés, il faut étudier d'abord la transparence de la peau aux différentes longueurs d'onde qui constituent les rayons X ultra-mous.

Dans ce but, on peut rechercher la pénétration de ce rayonnement soit dans des épaisseurs croissantes de cellophane, dont le pouvoir absorbant est à peu près identique à celui des tissus, soit directement à travers un morceau de peau. Il ne faut pas oublier toutefois que les renseignements fournis de la sorte ne sont qu'approximatifs ; la peau vivante ne saurait en effet être assimilée d'une façon absolue ni à un tissu mort, ni à une substance inerte.

De cette étude, il ressort que l'on doit distinguer trois groupes de rayons X ultra-mous. Ceux qu'émettent des tubes fonctionnant sous des tensions de 9-10 kilovolts (et souvent probablement davantage) traversent la peau (Rajewsky, Martenstein, Granzow et Juon, Rost, Hess, Rottmann, Kloverkorn, Saidman et Cahen). Ceux qu'émettent les tubes fonctionnant sous des tensions égales et supérieures à 4 kilovolts pénètrent dans le derme, mais une fraction importante de l'énergie est absorbée par l'épiderme. Enfin ceux qu'émettent les tubes fonctionnant sous des tensions inférieures à 4 kilovolts sont presque complètement absorbées par l'épiderme. On sait en effet, grâce aux recherches de Rauber et Spalteholz, que l'épaisseur de l'épiderme varie entre 70 et 170 μ et qu'habituellement sa valeur moyenne est de 125 μ. Or, nous avons vu qu'avec le tube de Dauvillier, fonctionnant sous des tensions continues de 3 kilovolts et 3,5 kilovolts, la transmission à travers une feuille de cellophane de 20 μ était de 33 p. 100 et de 41 p. 100.

2° **Les transformations de l'énergie dans la peau.** — Les rayons X ultra-mous sont absorbés par la peau d'une manière comparable aux rayons infra-rouges et ultra-violets. Comme les rayons de 8 A°, les rayons infra-rouges situés au delà de 5 μ et les rayons ultra-violets de 2 000 A° sont absorbés énergiquement par les cellules super-

ficielles de la couche cornée. Comme les rayons compris entre 3 et 7 A°, les rayons qui s'échelonnent dans le visible entre 0,6 μ et 0,4 μ et dans l'infra-rouge entre 1,5 μ et 5 μ et les rayons ultra-violets de 2 300 à 2 800 A° sont absorbés par l'épiderme et le derme. Comme les rayons de 1 et 2 A°, ceux compris entre 0,6 et 1,5 μ et ceux compris entre 0,3 et 0,28 μ pénètrent plus profondément. Mais les transformations que subissent dans la peau les rayons infra-rouges, les rayons ultra-violets et les rayons X ultra-mous ne sont pas de même ordre. Les premiers se dégradent en chaleur, les seconds provoquent des réactions photo-chimiques, les troisièmes attaquent l'atome.

Les rayons X ultra-mous, comme les rayons X nocifs comme les rayons X ordinaires ou inoffensifs comme les rayons de plus grande longueur d'onde? Il semble bien que leur nocivité doit dépendre de la quantité d'énergie détruite au niveau des couches basale et vasculaire.

Pour quelles longueurs d'onde et pour quelles tensions d'excitation (forme et grandeur) du tube émetteur le seuil de nocivité est-il atteint? C'est là le problème le plus intéressant du point de vue pratique.

Bucky croyait qu'en utilisant le rayonnement X ultra-mou (rayons limites) émis par un tube travaillant à une tension qui ne dépasse pas 9 kilovolts, on se trouvait au-dessous du seuil de nocivité et il a résumé ses résultats dans le tableau suivant :

	UV	Rayons limites.	Rayons X.
Érythème :			
Temps de latence	Quelques heures.	0,5 semaine.	Jours ou semaines.
Élévation locale de la température	+	—	+
Évolution	1 semaine.	Plusieurs semaines.	Plusieurs semaines.
Sensibilité	+	—	+ +
Épilation	—	—	+
Vésicules	+ +	+	+ +
Pertes de substance	—	+	+ + +
Modifications tardives :			
Pigmentation	+ +	+ +	+
Télangiectasies	—	—	+
Atrophie	—	—	+
Desquamation	+ +	+	+
Restitution	+	+	—
Chute leucocytaire	—	+	—

de plus courte longueur d'onde, provoquent en effet, au sein des cellules, des processus d'ionisation avec destruction des atomes par arrachement corpusculaire et désagrégation protoplasmique. Les rayons X ultra-mous se rapprochent ainsi par leurs effets des rayons X de fréquence plus élevée ; mais ils se rapprochent des rayons ultra-violets par leur faible pénétration. Or, si nous considérons la peau, l'effet biologique dépend en grande partie de l'intensité et de la qualité du rayonnement détruit au niveau des couches génératrice et vasculaire. A ce niveau, en effet, les cellules sont très différemment sensibles aux différentes espèces de radiations : infra-rouges, ultra-violettes, X, et les radiodermites calorifiques, actiniques et rœntgéniennes présentent des aspects différents : pas d'atteinte de la couche génératrice et vasculaire avec les infra-rouges, parfois effondrement de la basale avec les ultra-violets, toujours atteinte des cellules vasculaires et génératrices avec des doses suffisantes de rayons X.

Les rayons X ultra-mous, du fait de leur intense absorption par l'épiderme, vont-ils donc être

Mais tous les auteurs qui ont contrôlé les expériences de Bucky sont parvenus à des résultats différents. Tous, en utilisant des rayons X ultra-mous émis par des tubes travaillant sous des tensions de 9 kilovolts, ont constaté des altérations vasculaires. On connaît la très grande sensibilité des capillaires et des lymphatiques de la peau aux rayons X, et nous savons que, même pour des doses très faibles, il se produit des lésions vasculaires que décèle l'examen capillaroscopique et qui sont caractérisées par la néoformation et la dilatation des capillaires, particulièrement des capillaires superficiels, avec ralentissement du courant sanguin. On sait aussi que les réactions érythémateuses provoquées par les rayons X présentent des caractères particuliers : une première réaction qui disparaît brusquement pendant quelques jours, puis une nouvelle réaction érythémateuse s'accompagnant d'exsudation et marquant l'altération des capillaires. On sait enfin que les altérations vasculaires dues aux rayons X produisent secondairement des ulcérations, de l'atrophie cutanée, des télangiectasies.

Or, avec les rayons employés par Bucky, diffé-

rents expérimentateurs, en particulier Gabriel, Rajewsky, Martenstein, Saidman, ont observé des altérations cutanées semblables à celles que produisent les rayons X ordinaires. Ces faits nous permettent-ils d'affirmer que les rayons X compris entre 1 et 3 A° sont nocifs? Non pas, car les expérimentateurs ne semblent pas avoir utilisé les mêmes techniques; ils ne parlent pas des tensions efficaces et très probablement leurs tubes, pendant leur fonctionnement, émettaient, par moments, des radiations de plus courtes longueurs d'onde que 1 A°.

La nocivité des rayons X de 1 et 2 A° est donc encore sujet à discussion.

Il n'en est pas de même pour les rayons X de 3 à 5 A°, émis par des tubes travaillant sous des tensions continues égales et supérieures à 4 kilovolts. Ces rayons, absorbés énergiquement par l'épiderme, ne provoquent jamais de lésion vasculaire. Ils sont aussi inoffensifs pour la vitalité du tissu cutané que les rayons de plus basse fréquence, tout en apportant avec eux un quantum d'énergie de beaucoup supérieur. Ils acquièrent donc, du point de vue physiologique et thérapeutique, une grande valeur et les processus d'érythème et de pigmentation qu'ils provoquent méritent une étude spéciale.

Érythème et pigmentation. — L'érythème et la pigmentation produits par les rayons de 3 à 8 A° ont été récemment étudiés par différents auteurs (Saidman, R. Cahen, Massa).

Dans une intéressante étude consacrée aux rayons X de très grande longueur d'onde, Massa a bien mis en relief les caractères de l'érythème provoqué par les rayons de 3 à 5 A° ; quelques secondes d'irradiation suffisent. Nous ne saurions mieux faire ici que de rapporter la description que cet auteur en donne. « Ils apparaissent après un temps de latence qui varie de six à vingt-quatre heures, mais peut se prolonger jusqu'à trois jours lorsque la dose est très faible. Ils croissent ensuite d'une façon très marquée, mais, en général, très irrégulière : restant quelquefois stationnaires pendant plusieurs jours, ils augmentent ensuite brusquement. D'autres fois, un point plus rouge apparaît d'abord et s'étend alors à toute la tache. Leur maximum, plus ou moins intense, d'après la dose reçue, est généralement atteint après un mois.

« Au cours de la décroissance, qui est toujours très rapide au début, les mêmes irrégularités s'observent. Leur durée totale est, en moyenne, d'un mois et demi, mais peut aller jusqu'à trois mois et demi, ainsi que nous l'avons observé pour un érythème consécutif à l'application d'une dose de 12 500 ergs par centimètre carré à 4 000 volts. Jamais nous n'avons observé une disparition brusque et totale de l'érythème avec une reprise quelques jours après, comme il arrive pour les rayons X.

« La pigmentation s'installe simultanément vers les septième et dixième jour et suit les mêmes phases d'accroissement et de diminution. Sa durée moyenne est de quatre mois, mais peut se prolonger au delà d'un an.

« Avec des doses très élevées, le maximum d'érythème s'accompagne d'un gonflement de l'épiderme et d'une légère desquamation. Ce gonflement peut aller jusqu'à la décoloration de la région centrale, que nous pensons être dû à une compression des capillaires par l'infiltration. Pour des doses moyennes, il ne s'est jamais produit qu'à partir d'une tension de 4 000 volts. La desquamation ne dure en général que quelques jours. Nous avons parfois noté un léger prurit, et fréquemment la région irradiée était sensible au toucher. Dans un cas où, dans un but thérapeutique, une dose environ cinquante fois égale à la dose érythème a été appliquée, en une seule séance, le premier effet a consisté en une vasoconstriction intense et l'érythème, dont l'évolution a d'ailleurs été spécialement rapide, n'est apparu que le surlendemain. »

Massa a recherché le seuil d'érythème, l'action des rayonnements de différentes pénétrations et de la répétition des doses. Ayant considéré comme seuil d'érythème la dose dont l'application est suivie d'une légère réaction après trois jours de latence, il a constaté que ce seuil variait suivant la région cutanée (probablement du fait des différences d'épaisseur de l'épiderme). D'autre part, il a constaté que les érythèmes produits par des tensions de 2,5 à 4,5 kilovolts continus, sans autre filtration que celle de la fenêtre, étaient d'autant plus intenses que la tension était plus élevée, c'est-à-dire la pénétration du rayonnement plus grande. Enfin, il a montré qu'une région cutanée à laquelle on a déjà appliqué des rayons de 3 à 5 A°, bien loin de devenir plus résistante, devient au contraire beaucoup plus sensible à ces rayons ; et « l'effet cumulatif est d'autant plus intense et se manifeste pendant un temps d'autant plus long que les irradiations ont été faites à un intervalle plus court et que les doses ont été plus élevées ». Quant au cas particulier de la superposition de rayons ultra-violets et de rayons X ultra-mous, il semble y avoir sensibilisation par l'un des rayonnements vis-à-vis de l'autre.

Au début de ce paragraphe, nous disions que les rayons X ultra-mous seront nocifs ou, au contraire, inoffensifs pour la peau, suivant que la

quantité d'énergie détruite au niveau du derme par rapport à celle détruite au niveau de l'épiderme dépasse ou non un certain seuil, et nous nous demandions pour quelle tension d'excitation du tube et pour quelles longueurs d'onde pénétrant dans la peau ce seuil était atteint?

Les faits que nous venons de rapporter nous montrent qu'avec des rayons X ultra-mous émis par un tube travaillant à une tension de 4 kilovolts, on peut obtenir dans la profondeur du tissu cutané une quantité d'énergie suffisante sans provoquer dans le derme des lésions irréparables.

Les effets thérapeutiques.

Nous venons de voir que les rayons X ultra-mous étaient absorbés entièrement par la peau. C'est donc dans les affections cutanées que nous devrons tout d'abord rechercher leurs effets thérapeutiques.

I. **Les rayons X ultra-mous dans les affections cutanées.** — 1° **Action des rayons de 1 à 3 A°.** — Bucky a obtenu avec ces radiations l'amélioration et même parfois la guérison d'un certain nombre de cas d'affections cutanées qui étaient demeurés rebelles à l'action des rayons X ordinaires.

Mais Shreus, comparant l'action de ces deux variétés de rayonnement sur des cas de psoriasis et d'eczéma, estime que les rayons X ordinaires sont plus efficaces que les rayons de 1 à 3 A°. Fuhs, étudiant à son tour cette action des rayons X ultra-mous compris entre 1 et 3 A° et s'appuyant sur un très grand nombre d'observations, résume dans le tableau suivant ce qu'on peut attendre de cette thérapeutique :

Très bons résultats	Bons résultats.	Mauvais résultats
Acné varioliforme.	Nævus flammeus.	Acné rosacée.
Épithélioma.	Lichen plan.	Acné vulgaire.
Eczéma chronique.	Lupus vulgaire.	Chéloïde.
Lichen chronique.	Nageldystrophie.	Épithélioma plan cicatriciel.
Tuberculose verruqueuse.	Tuberculose ulcéreuse.	Tuberculose papulo-nécrotique.
Érythème induré de Bazin.		
Furoncles.	Dermatite herpétiforme.	Prurit vulvaire.
Hydrosadénite.	Scrofulodénie.	Sclérodermie.
Gomme.	Sycosis.	Urticaire chronique.
Maladie de Nicolas Fabre.	Blépharite.	
Maladie de Darier.	Trichophytie.	
Mycosis fongoïde.		
Psoriasis.		
Verrues vulgaires.		

Cet auteur juge de tels résultats encourageants.

Les résultats thérapeutiques obtenus avec des rayons X de 1 à 3 A° dans les affections cutanées ne sont donc pas comparables.

Ces divergences ne sont-elles pas dues à des différences de technique?

Les expérimentateurs ne précisent pas toujours dans quelles conditions ils opèrent ; quelle est la tension efficace du tube, quelle est l'intensité et la pénétration du rayonnement qu'ils emploient.

2° **Action des rayons de 3 à 8 A°.** — Saidman et J. Meyer ont obtenu avec ces rayons des résultats intéressants dans un certain nombre de dermatoses : psoriasis, eczéma, dermatites variqueuses, trichophyties, lupus.

Les auteurs ont observé la disparition de plaques assez minces de psoriasis : une zone claire remplace la plaque et, autour d'elle, la peau saine se pigmente.

Ils ont obtenu chez douze eczémateux cinq bons résultats, deux améliorations et trois échecs. Les rayons de 3 à 8 A° ont une action analgésiante sur le prurit ; ils agissent surtout favorablement dans les formes subaiguës et chroniques. Les éléments se dessèchent au niveau des placards irradiés, mais il ne se produit pas d'action à distance.

Dans les dermatites variqueuses ils ont également obtenu de bons résultats : disparition en deux semaines d'une ulcération de la jambe atteignant les dimensions d'une pièce de 5 francs. Les auteurs rapportent le cas d'un malade atteint de trichophytie qui présentait de grosses plaques situées sur le dos des deux mains et sur l'oreille, datant d'un an, avec association de trichophytie et de streptococcie. Les ultra-violets n'avaient apporté aucune amélioration ; sous l'action des rayons de 3 à 8 A° la dermatose disparut. Dans un autre cas rebelle aux rayons de 1 à 3 A°, ceux de 3 à 8 A° furent efficaces. Enfin, dans le lupus, quelques bons résultats furent également observés.

Avant de se prononcer sur la supériorité des rayons X ultra-mous de 3 à 8 A° en thérapeutique des affections cutanées, de nouvelles observations

sont nécessaires. Mais il semble bien que l'on puisse attendre des résultats intéressants de ces rayons très peu pénétrants, à la condition de réaliser une technique précise. « Il faut, en effet, travailler avec des doses considérables valant plusieurs dizaines de fois la dose érythème et, d'autre part, il faut que l'énergie intéresse en profondeur toute la lésion à traiter, sans provoquer dans la peau des dommages irréparables. Un choix judicieux et très précis des rayonnements est donc nécessaire. Il doit porter sur leurs intensités et sur leurs pénétrations. »

II. **Affections viscérales.** — Nous ne dirons que quelques mots du rôle thérapeutique des rayons X ultra-mous dans les affections viscérales. On connaît déjà depuis longtemps en physiologie l'influence des réflexes cutanéo-viscéraux (réflexes cutanéo-moteurs et cutanéo-vaso-moteurs). On sait, d'autre part, que certaines affections viscérales provoquent au niveau des zones cutanées, liées sympathiquement aux viscères affectés, des réactions particulières : érythème, hyperesthésie, douleur, variation de la réactivité vaso-motrice. On sait enfin que les agents physiques et chimiques appliqués sur ces zones cutanées peuvent agir favorablement sur les perturbations organiques profondes et en particulier sur les viscéralgies (actions révulsives). Parmi ces agents, les rayons ultra-violets et les rayons X ultra-mous paraissent particulièrement actifs. Nous avons déjà signalé, dans plusieurs études récentes, le rôle antalgique de ces agents physiques (1) dû à leur action érythémateuse particulièrement intense.

Les effets thérapeutiques des rayons X ultra-mous dans les affections viscérales, déjà signalés par Bucky, ont été étudiés d'une façon systématique par Denier, et les beaux résultats obtenus déjà par cet auteur sont du plus grand intérêt.

Il faut cependant se demander si les rayons X ultra-mous méritent de remplacer les rayons ultra-violets dans le traitement des viscéralgies. Étant donné que les premiers apportent avec eux une quantité d'énergie bien supérieure à celle qu'apportent les seconds et que l'érythème est plus intense et de durée plus longue, on est tenté de les préférer. Toutefois les rayons X ultra-mous sont-ils aussi inoffensifs que les rayons ultra-violets? Sans doute, nous avons vu que les rayons X compris entre 3 et 5 A° paraissent ne provoquer aucune lésion durable. Il serait bon cependant de s'assurer encore de ce fait en précisant la nature du rayonnement, la dose d'énergie absorbée, les réactions de l'épiderme et du derme.

(1) Essai de classification des méthodes physiques de traitement de la douleur (Rapport au V° *Congrès international de physiothérapie*, Liége, 1930).

L'ALLERGINE DANS LE TRAITEMENT DES TUBERCULOSES CUTANÉES

PAR MM.

MARCERON et **Paul GUÉRIN**

Ancien chef de clinique, Ancien chef de laboratoire de l'hôpital Saint-Louis.

Ancien interne des hôpitaux, Médecin assistant à l'hôpital Laennec.

Le traitement des tuberculoses cutanées semble dès l'abord relativement simple. La lésion est sous les yeux et, si l'on met à part les cas où l'esthétique est engagée, on serait en droit de penser qu'il suffirait de la « cueillir » à la pointe du bistouri, du scarificateur, au tranchant de la curette, ou de la détruire par des agents physiques ayant fait leur preuve : ignipuncture, finsenthérapie, radio et radiumthérapie, électrocoagulation.

Mais il arrive couramment, nous avons même envie de dire presque toujours, que l'ablation, si parfaite soit-elle, du lipome ou de la végétation tuberculeuse n'empêche pas les récidives *in situ*, ou même en d'autres points du tégument.

Ces réapparitions, quelquefois après un temps très long, du follicule tuberculeux témoignent de l'extrême difficulté qu'a l'organisme du tuberculeux externe à s'immuniser contre les réinoculations, contre la reviviscence d'infections restées torpides tout le temps qu'ont duré les traitements locaux.

C'est une vieille règle thérapeutique que de traiter, parallèlement à la cure locale, l'état général du lupique même le plus floride.

On a tout utilisé dans ce but, depuis la plus simple chimiothérapie, fer, phosphore, arsenic, iode, jusqu'aux méthodes toutes modernes de climatothérapie, d'héliothérapie naturelle ou artificielle.

Ces procédés nous ont d'ailleurs souvent donné satisfaction, mais ne nous empêchaient pas d'espérer disposer un jour d'une méthode biologique qui, sans être la tuberculine aux effets souvent déplorables, s'adresserait néanmoins de façon spécifique à l'infection tuberculeuse.

C'est ainsi que nous avons utilisé l'allergine d'André Jousset.

Depuis deux ans, nous l'employons et, si elle ne nous a pas encore permis d'abandonner le

traitement local, qui reste aussi indispensable que peut l'être par exemple un pneumothorax devant une tuberculose pulmonaire ulcéreuse en évolution, elle nous a mis à l'abri, dans tous les cas où elle a été administrée de façon judicieuse, suivie et intensive, des récidives et de ces phases de dépression, d'amaigrissement, d'état général précaire, témoins sans doute de décharges toxiques, dont la vie du tuberculeux cutané est marquée.

L'allergine. — Qu'est-ce que l'allergine? Nous reprenons ici la définition qu'en a donnée André Jousset et que l'un de nous a reproduite dans un article récent (Paul Guérin, Le traitement de la tuberculose par les méthodes d'André Jousset, *in Journal des praticiens*, nº 1, 4 janvier 1930) :

« Ce n'est pas un sérum, puisqu'elle ne provient pas d'un organisme animal. Un vaccin? Oui, ou plutôt, oui et non : oui, car c'est un produit extrait du bacille de Koch et conférant au malade un certain degré d'immunité ; non, au sens jennérien du mot *vaccin*, puisqu'elle ne crée pas dans l'organisme sain un état réfractaire durable.

« En d'autres termes, il s'agit d'une *toxine bacillaire*, bien distincte de la tuberculine de fâcheuse mémoire, et susceptible de réveiller, puis d'entretenir dans l'organisme tuberculeux l'énergie défensive, l'*allergie*, d'où son nom.

« Notons brièvement que l'allergine est extraite par Jousset de culture de bacilles ultra-virulents dont la toxicité est entretenue par de fréquents passages sur l'animal. Une série d'opérations compliquées, broyage, congélation, expression à la presse hydraulique, macération, lavage, centrifugation et collage, aboutissent à la production d'un liquide ambré, transparent, indemne de corps bacillaires, et de toute trace de tuberculine, qui, desséché puis dosé et dissous, constitue l'allergine. »

Différence entre l'allergine et la tuberculine. — *L'allergine n'est pas une tuberculine* et nous ne pouvons mieux faire que de reproduire le tableau ci-contre, tiré d'une publication déjà assez ancienne (André Jousset, Traitement de la tuberculose par l'allergine, *in Presse médicale*, nº 22, 16 mars 1929).

ALLERGINE.	TUBERCULINE.
Toxine. Sécrétion naturelle du bacille de Koch. Nature colloïdale. Fragile. Thermolabile.	Scorie résiduelle. Produit artificiel. Non colloïdale. Résistante. Thermostabile.
ANIMAL SAIN.	
Réactions inflammatoires. Toxique. Thermogène. Très bon sensibilisateur (anaphylaxie locale et générale). Pouvoir antigénique net.	Effet local insignifiant. Non toxique. Peu thermogène. Très médiocre sensibilisateur. Pouvoir autigénique presque nul.
ANIMAL TUBERCULEUX.	
Réactions locales lentes, faibles et durables. Suppression du pouvoir détecteur et inactivation par le chauffage. Réactions générales et focales légères. Effets thérapeutiques excellents.	Réactions locales rapides, fortes et fugaces. Le chauffage exalte ou respecte le pouvoir détecteur. Effets généraux et focaux très accusés et offensifs. Effets thérapeutiques médiocres ou nuls.
RÉSUMÉ.	
Propriétés antigéniques dominantes.	Propriétés détectrices dominantes.

L'allergine s'adresse à toutes les tuberculoses organisées. — Jousset, dans la tuberculose, considère deux ordres de phénomènes :

1º L'incendie fluxionnaire, congestif (typhobacillose, péritonite du type Fernet et Boulland) et contre lequel il utilise le « coup d'extincteur » du sérum ;

2º La tuberculose organisée, constructive ou destructive, à type folliculaire, comme le sont les tuberculoses cutanées, et contre laquelle il emploie l'allergine.

Action de l'allergine dans les tuberculoses cutanées. — Voyons les réactions de l'organisme, la première fois qu'il reçoit une injection d'allergine :

Réaction locale. — Au lieu de la piqûre, il y a une congestion parfois très intense, fonction en général de l'intensité de la cuti-réaction à la tuberculine.

Réaction générale. — Extrêmement variable, et en général d'autant plus élevée que la forme de tuberculose folliculaire attaquée est plus étendue.

Du point de vue thérapeutique, les réactions les plus nettes, à 39º,5, à 40º et au-dessus sont les meilleures. Les succès les plus beaux sont obtenus après des décalages de température d'au moins un degré, alors que dans les formes qui réagissent peu, l'amélioration est nulle.

Réaction focale. — C'est la plus importante. André Jousset (A. Jousset, Traitement de la tuberculose par l'allergine, *Presse médicale*, 16 mars 1929) en décrit ainsi l'action :

« Fouettés par l'allergine, les foyers se réveillent et, dans le concert général, donnent leur note individuelle : le pulmonaire tousse et crache, le laryngé devient aphone, le lupique rougit. Tous ces malades *sentent* leur lésion : malaise heureusement passager, sans lendemain, souvent à peine ressenti, mais qui témoigne de l'effort évolutif des foyers, tendance heureuse, effort voulu, qui est à la base même de la médication. »

En fait, ces réactions focales chez les lupiques sont souvent, au début du traitement, extrêmement vives et une vaste plaque érysipélatoïde traduit l'intensité du processus.

Là encore, l'action favorable est surtout marquée dans les réactions focales vives.

Technique des injections. — La valeur pronostique des réactions et leur intensité vont nous guider dans le choix des doses et pour établir le rythme des injections.

Il est indispensable, avant tout traitement et afin de se rendre compte de l'importance probable des réactions, de faire une cuti-réaction préalable.

A cuti forte, progression prudente, pronostic très favorable.

A cuti faible ou nulle, progression normale, pronostic défavorable.

On fera ensuite la première injection, sous-cutanée, d'un quart de centimètre cube d'allergine. Le malade restera au lit, la température sera prise toutes les trois heures.

La réaction sera jugée en trois jours.

En général, elle débute à la huitième heure, s'élève jusqu'à un maximum entre la vingtième et la vingt-cinquième heure, puis s'atténue.

Trois jours après, on fera la deuxième injection. Même dose si la réaction a été vive ; un demi-centimètre cube si elle a été faible.

Huit jours après, dans les mêmes conditions, faire la troisième injection, puis, au rythme d'une injection par semaine, continuer jusqu'à consolidation.

L'établissement des doses définitives et du rythme des injections est une question de jugement et varie beaucoup suivant les réactions individuelles. C'est ainsi que la malade dont A. Jousset a publié les photographies dans un article récent (A. Jousset, Traitement de la tuberculose par l'allergine, *Monde médical*, n° 779, 15 octobre 1930), reçoit toutes les trois semaines une injection d'un demi-centimètre cube d'allergine, avec des réactions encore très marquées à la troisième année de traitement.

Cette malade, et le cas a été observé chez des pulmonaires, réclame spontanément sa piqûre ; il semble qu'un état de fatigue, de dépression lu indique que son immunité commence à fléchir. A ce moment, elle vient, d'elle-même, se soumettre à la thérapeutique.

Évolution d'ensemble. — L'immunité créée par l'allergine n'est en effet pas durable, le résultat n'est obtenu que par bonds successifs et, dans le traitement par l'allergine, le définitif n'est obtenu qu'à coups de temporaire.

Quand donc interrompre le traitement ? La réponse en est difficile et, dans le cas particulier des tuberculoses cutanées, notre expérience en est encore trop récente pour juger de façon définitive ; et, pour notre part, nous poussons la thérapeutique longtemps après le moment où nous pourrions nous croire autorisés à cesser.

Chez les tuberculeux pulmonaires, on peut interrompre lorsque, pendant deux ans, le malade n'a pas maigri, ni toussé, ni craché, ni fébricité, ni étendu ses signes auscultatoires ou radiologiques.

Nous pensons que les mêmes délais peuvent s'appliquer au lupique qui n'a vu apparaître aucune poussée, aucune récidive.

La médication allerginique est sans danger. — Un dernier point sur lequel nous voulon insister, est l'innocuité de la cure d'allergine.

Jamais cette médication, même après les réactions les plus vives, ne nous a donné de poussées de tuberculose cutanée, jamais elle n'a produit dans l'organisme de phénomène toxique ou de choc humoral notable.

Elle peut être reprise après interruption, sans inconvénients.

Résultats thérapeutiques. — Nous publierons, dans le courant de l'année prochaine, les observations relatives au traitement des tuberculoses cutanées par l'allergine, mais d'ores et déjà nous pouvons prier le lecteur de se reporter au cas de lupus publié par A. Jousset (A. Jousset, Traitement de la tuberculose par l'allergine, *Monde médical*, 15 octobre 1930) et suivi par l'un de nous, où les résultats thérapeutiques de l'allergine associée à un traitement local ont été absolument remarquables.

ROSÉOLE INFECTIEUSE AIGUE

PAR

G. MILIAN

C'est F. Hoffmann qui, le premier, en 1740, fit de la « roséole saisonnière » une maladie différente des autres fièvres éruptives. C'est au siècle suivant seulement que sa spécificité fut admise. Tous les auteurs qui se sont occupés des éruptions de l'enfance admettent sa spécifi-



Fig. 1.

cité (Rilliet, Barthez, Balfour, Trousseau, Gerhardt, Vogel, Thomas, Nymann, Roger et Damaschino, etc.). Picot, dans son article *Roséole* du Dictionnaire Jaccoud, est absolument affirmatif et raconte qu'il a observé, en 1881, à Genève, une épidémie de roséole caractéristique.

La roséole ne préserve pas de la rougeole. D'après les chiffres recueillis par Emminghans, sur 145 individus atteints de roséole, 58 avaient eu la rougeole et 10 au moins la scarlatine.

De nos jours, la roséole paraît un peu oubliée. Elle s'observe cependant souvent, sous forme d'épidémies, tantôt circonscrites à un établissement, à une maison, à une ville entière, à un pays. De Man a parlé d'une épidémie étendue de roséole qui régna en Hollande, en 1859 (*Arch. f. d. holl. Beiträge*, etc., III, 1864, p. 1).

Les enfants sont surtout atteints.

A la lecture des traités anciens et de quelques observations on peut se demander si les auteurs ne confondent pas cette roséole avec la rubéole. Elle s'en distingue cependant expressément. Rien de commun entre cette éruption syphiloïde et l'éruption mimorbilliforme et miscarlatiniforme de la rubéole. Aucun engorgement ganglionnaire comme dans la rubéole.



Nous appelons cette maladie éruptive « roséole infectieuse aiguë ». Roséole parce qu'elle ressemble à la roséole syphilitique, — infectieuse parce qu'elle est nettement microbienne d'allure et d'évolution, — aiguë parce qu'elle a une évolution cyclique comparable aux autres maladies éruptives. Le nom de roséole tout court employé par Trousseau est insuffisant. Celui de roséole saisonnière n'est pas exact, car on l'observe à toutes époques de l'année.

Nous avons publié naguère deux observations typiques dans la *Revue française de dermatologie*, 1929, n° 10, page 449. Nous en rapportons une nouvelle aujourd'hui, et qui montre la relative fréquence de cette affection même chez l'adulte, où elle est d'habitude méconnue et prise habituellement pour une éruption médicamenteuse. Il est d'autant plus utile de rappeler l'existence de cette roséole infectieuse aiguë, qu'on la voit survenir au cours des traitements arsénobenzoliques, en tant qu'érythème du neuvième jour, c'est-à-dire en tant qu'érythème infectieux biotropique et non en tant qu'érythème toxique.

La roséole infectieuse aiguë ressemble à la roséole syphilitique comme couleur rose lilas, comme distribution des éléments suivant les lignes de la peau, comme durée. Elle en diffère par son existence et parfois sa prédominance à la face, où elle a son maximum au front, par où il semble qu'elle débute. Elle n'est peut-être pas aussi pure que la roséole syphilitique, car il est possible d'y rencontrer quelques éléments pityriasiques au visage, et dans les régions traumatisées de la peau, pli des aisselles, quelques sugillations sanguines. Malgré cela, il est très difficile, sinon presque impossible, sur le seul vu de l'éruption, sans recourir à l'anammèse et aux symptômes concomitants, d'affirmer que la syphilis n'est pas en cause. La difficulté est d'autant plus grande,

que cette roséole n'a pas une durée éphémère, comme les éruptions de fièvres éruptives, mais persiste au contraire une dizaine de jours et s'efface avec une très grande lenteur, comme fait la roséole syphilitique.

Enfin, on pense d'autant plus à la syphilis que la roséole syphilitique est une maladie fréquente, tandis que cette roséole infectieuse est une maladie rare. On n'y pense pas, lorsqu'on la rencontre, à cause de cette rareté même.

L'absence de lésions muqueuses, de ganglions, d'accident primitif, ou de tout autre phénomène syphilitique, la réaction de Wassermann négative, alors qu'elle est si constamment positive à la période de la roséole syphilitique, permettent d'éliminer celle-ci d'une manière certaine.

Voici notre observation :

Obs. 1376. — La nommée Gr... Yvonne, âgée de vingt-deux ans, journalière, entre dans mon service à l'hôpital Saint-Louis, salle Henri IV, lit n° 6, pour une éruption datant de quatre jours et qui était précédée d'un fort rhume, d'un abcès dans l'aisselle droite, et de doulcurs articulaires.

L'éruption est composée de macules rosées, d'un rouge un peu triste, ovalaires, de dimensions variables d'une lentille à une dragée. Elles sont parfois confluentes, en placards de dimensions variables. Il y en a peu sur le visage, il en existe cependant aux pommettes.

Sur le thorax, les taches absolument roséoliformes, quoique un peu œdématiées, ont leur grand axe allongé suivant les lignes de la peau et les éléments eux-mêmes sont alignés suivant la même direction. Sur les membres particulièrement à la face postérieure des bras et aux fesses, elles sont beaucoup plus confluentes, formées de nappes plus ou moins étendues et de couleur violacée.

La malade présente encore des douleurs articulaires assez vives aux poignets, aux articulations des doigts qui sont tuméfiés, aux genoux où il existe une légère hydarthrose. On trouve quelques ganglions cervicaux postérieurs et inguinaux. Les amygdales et les piliers sont encore rouges, quoique la malade n'ait pas souffert de la gorge. Par contre, sa langue est un peu saburrale.

Les poumons, le cœur et les réflexes tendineux sont normaux, la rate est percutable sur deux travers de doigt.

L'examen génital montre des pertes blanches abondantes, mais sans urétrite. Le col est rouge ; l'orifice en est érodé, il sort du pus de cet orifice où l'on trouve une flore microbienne variée, mais pas de gonocoque. Les phénomènes généraux sont à peu près nuls ; la température oscille entre 36°,8 et 37°. Il y a plutôt en un mot hypothermie ; elle s'est maintenue, il est vrai, d'une manière générale au-dessous de 37° jusqu'au 4 juin, époque où la température vespérale a pu monter à 37°,3 et 37°,5.

A l'entrée de la malade, il n'y avait pas de sucre, mais 25 centigrammes d'albumine dans les urines. Cette albumine a rapidement disparu, car, le 31 mai, on n'en trouvait plus trace. La réaction de Wassermann est négative, le poids est de 49kg,600.

Les antécédents de la malade sont peu chargés ; il y a de la rougeole dans l'enfance, de la bronchite quelquefois l'hiver. Réglée à douze ans, elle a toujours été régulièrement réglée. En 1927, elle a accouché à Saint-Antoine d'un garçon au sixième mois de la grossesse ; ce garçon a vécu huit jours. C'est depuis l'accouchement qu'elle a ces pertes.

Les autécédents héréditaires : le père est mort de cause inconnue ; la mère a cinquante-sept ans et est bien portante. La sœur de la malade est bien portante, pourvue de deux enfants nés à terme.

Le 29 mai, soit quatre jours après l'entrée à l'hôpital, l'éruption persiste à peu près aussi intense, les douleurs articulaires sont cependant un peu diminuées.

Le 3 juin, l'éruption est presque entièrement disparue, il reste cependant quelques taches. La malade augmente de poids et pèse 51kg,850.

Le 11 juin, il reste seulement quelques macules sur la cuisse et les avant-bras, quelques vagues macules cyanotiques sur le tronc. Les douleurs articulaires sont disparues. Le cœur et les poumons sont normaux. Le salicylate est supprimé depuis quatre jours. L'état général de la malade s'est amélioré, et elle sort de l'hôpital guérie, pesant 52 kilogrammes.

***

Voici un exemple incontestable d'érythème infectieux roséoliforme ayant débuté par de la grippe et compliqué d'abcès de l'aisselle.

Nous avons tenu à rapporter ce cas pour montrer que cette roséole dite saisonnière n'est pas absolument rare, mais pour prouver son existence individuelle en dehors de toute intervention thérapeutique.

Il est possible cependant de la voir, surtout chez la femme, se développer au cours du traitement par le 914 ; les éruptions sont absolument identiques à celles-ci, et l'on pourrait être tenté de la prendre pour une roséole toxique, roséole médicamenteuse, comme on les appelle. Ici, il n'y a eu aucun médicament, il y a eu seulement un antécédent de rhino-pharyngite qui a servi sans doute de porte d'entrée à la maladie éruptive.

L'érythème en plaques des fesses et de la peau postérieure des bras est constant dans cette forme d'érythème infectieux ; il nous paraît d'une importance capitale pour le diagnostic, car il arrive souvent que, dans les formes légères, cet érythème infectieux roséolique existe seulement aux fesses et en placards sur les avant-bras.

***

Voici par contre un cas de roséole infectieuse interthérapeutique, c'est-à-dire biotropique, éruption dont la véritable nature nous a longtemps échappé faute de connaître suffisamment la roséole saisonnière.

La nommée G... Marie, âgée de quarante-trois ans, entre le 11 novembre 1930 dans mon service de l'hôpi-

tal Saint-Louis, salle Henri IV, lit n° 25, pour une roséole syphilitique datant de six semaines, très confluente, de la dimension d'une feuille de buis et respectant, comme il est de règle, la face, le cuir chevelu, les mains, les jambes, les pieds. La réaction de Wassermann est fortement positive.

Les poumons sont normaux, le foie et la rate sont de volume normal ; les réflexes tendineux, rotuliens et achilléens sont également normaux ; les pupilles réagissent à la lumière. Au cœur, on entend un souffle systolique de la pointe.

Cette femme a toujours été bien réglée, elle n'a jamais eu de pertes et n'a eu ni fausse couche, ni enfant.

Il n'y a ni albumine, ni sucre dans les urines ; le poids est de 55 kilogrammes. La température est normale et toujours plutôt hypothermique, car la température vaginale est toujours au-dessous de 37°.

Cette femme reçoit, le 14 novembre, une injection intramusculaire d'arsénobenzol indolore qui ne provoque aucune réaction fébrile ; le 15 novembre, la roséole était plus accentuée qu'à l'entrée et beaucoup plus rouge. Le 18, nouvelle injection, une dose qui correspond respectivement à 40 et 60 centigrammes de 914.

Le 20 novembre, nous constatons que la roséole syphilitique est presque entièrement effacée ; à cette date, se produit un léger mouvement fébrile qui s'élève à 37°,6, à 37°,8 le lendemain et à 38°,2. Ce même jour, se développe une éruption généralisée de taches roséoliformes peu nombreuses qui, le lendemain, se généralisent.

Le 24, l'éruption a son acmé; elle occupe la totalité du tronc, elle est composée de taches violacées non saillantes de la dimension d'une lentille à une feuille de buis et est extrêmement confluente en certains points, où elle est presque en nappe, particulièrement à la face postérieure des bras et aux fesses. Le visage, les conjonctives, la gorge sont indemnes entièrement. L'éruption est peu abondante sur les avant-bras, le dos des mains, les pieds et les jambes. Il n'y a pas de ganglions cervicaux ou épitrochléens. Mais il y en a d'axillaires droit et gauche assez gros.

Le 25 novembre, on note des douleurs musculaires des bras et des avant-bras. La température est de nouveau tombée au-dessous de 37°, les 23, 24 et 25 novembre.

Le 26 novembre, nouvelle injection intramusculaire de 75 centigrammes d'arsénobenzol ; cette injection est suivie, à 3 heures de l'après-midi, d'une température de 38°,9 et à 8 heures du soir d'une température de 39°,6.

La malade a eu des frissons depuis 6 heures du soir jusqu'à minuit. Le matin du 27, elle présente une éruption très confluente avec taches rouges violacées et nappe érythémateuse à la face postérieure des bras et aux fesses. L'éruption est beaucoup plus abondante que la première fois, elle respecte la face. Il y a quelques douleurs au creux des jarrets. Il n'y a aucune démangeaison.

Le 28 novembre, l'éruption est en pleine défervescence et la température est retombée au-dessous de 37°.

Le 29, il persiste encore quelques macules violacées ainsi que le 2 décembre.

Le 3 décembre, nouvelle injection de 75 centigrammes intramusculaire d'arsénobenzol; un léger mouvement fébrile à 38°, quelques petits malaises caractérisent la réaction fonctionnelle de cette journée. L'examen du sang pratiqué ce même jour montre encore une réaction de Wassermann fortement positive.

Le 6, on note que les douleurs des jointures ont complètement disparu.

Le 8 décembre, une nouvelle injection à 75 centigrammes intramusculaire est pratiquée et la réaction thermique maxima prise au cours de la journée a été de 37°,3. Il n'y a pas eu la moindre réaction générale ni cutanée, pas trace d'éruption. Notons en terminant que la malade, entrée à l'hôpital avec un poids de 56^{kg},600, en est sortie avec un poids de 54^{kg},800.

Réflexions. — Voilà donc une syphilitique secondaire qui, à l'occasion du traitement, fait au sixième jour après la première piqûre, une série de réactions générales qui s'accompagnent au huitième et au neuvième jour d'une éruption roséoliforme analogue à la roséole saisonnière décrite par Trousseau, mais très confluente et surtout caractéristique, faisant des nappes érythémateuses à la face postérieure des bras et aux fesses. Cette roséole n'était nullement prurigineuse.

A la troisième injection, douze jours après la première réaction fébrile intense à 39°,6, avec récidive d'éruption beaucoup plus importante que la première. Ultérieurement, réaction nulle et pas d'éruption.

On pourrait peut-être objecter que, dans ce cas, il s'est agi d'un biotropisme direct, c'est-à-dire du réveil de la roséole syphilitique pour laquelle la malade était entrée à l'hôpital. Cela n'est guère vraisemblable, étant donné que dès la deuxième injection la roséole était effacée ; que, d'autre part, la coloration de l'éruption nouvelle était d'un rouge vif, beaucoup plus intense que celui de la roséole normale, et qu'enfin, on ne voit jamais la roséole faire des plaques confluentes, érythémateuses, presque papuleuses, comme on en observait à la face postérieure des bras et aux fesses de notre malade.

C'est donc bien là, ainsi que nous l'avons déjà observé et publié, un érythème infectieux biotropique, type de roséole infectieuse aiguë.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

L'AMMONIURIE
TEST DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE ET DES AFFECTIONS RÉNALES

PAR

Michel POLONOVSKI et Paul BOULANGER

Vingt années de recherches sur l'élimination urinaire de l'ammoniaque ont plusieurs fois modifié des conceptions qui semblaient définitives, mais n'ont pas permis de résoudre d'une façon certaine toutes les questions que ce problème posait. Deux points principaux ont cependant été acquis : le rôle du rein dans la production de l'ammoniaque, et la participation de cette synthèse au maintien de l'équilibre acido-basique du milieu intérieur. En dehors du grand intérêt théorique de ces constatations, leurs conséquences pratiques devaient forcément attirer l'attention des cliniciens ; de tous les composants de l'urine, l'ammoniaque n'est-elle pas celui dont l'étude est capable de fournir les renseignements les plus précieux sur le fonctionnement général de l'organisme? Mais remarquons que l'on s'est surtout préoccupé de préciser les variations de l'ammoniurie au cours des états d'acidose et d'alcalose ; malgré les observations de plusieurs auteurs, les modalités de l'élimination ammoniacale au cours des affections du rein n'ont été jusqu'à présent que bien peu étudiées. C'est précisément l'importance de ce dernier point que nous voudrions essayer ici de dégager et de faire ressortir. Auparavant, il nous semble indispensable de fixer brièvement l'état actuel du problème de l'élimination ammoniacale en physiologie.

I

Fonction ammoniogénétique du rein.

La formation dans le rein de l'ammoniaque urinaire est actuellement tout à fait démontrée. Malgré quelques rares critiques, d'ailleurs mal fondées, les résultats expérimentaux de NASH et BENEDICT ont été confirmés à maintes reprises (AMBARD et SCHMID, RUSSELL, MARSHALL, RABINOWITCH, HOLMES et WATCHORN, ARTOM, HENRIQUES et GOTTLIEB, FONTÈS et YOVANOVITCH, PARNAS, BÉNARD et JUSTIN-BESANÇON). D'autres organes que le rein produisent aussi, il est vrai, normalement, de l'ammoniaque (et en particulier les muscles, le tube digestif et le foie) ; mais si leur rôle dans la régulation de l'ammoniémie doit être pris en considération, leur influence sur l'ammoniurie apparaît au contraire comme tout à fait négligeable. Il faut en effet tenir compte de la fonction uréopoiétique du foie, qui empêche toute accumulation d'ammoniaque dans le sang, et maintient à peu près constant le taux de l'ammoniémie à quelques dixièmes de milligramme par litre. Toutefois, nous verrons tout à l'heure comment nous avons pu mettre en évidence une petite fraction de l'ammoniaque urinaire dont l'origine extrarénale nous semble pour le moins probable.

Dans le problème de l'ammoniogenèse rénale, une donnée importante reste non élucidée : c'est *la nature de la substance à partir de laquelle le rein fabrique cette ammoniaque.* Tous les composés azotés du sang ont été tour à tour invoqués par les nombreux auteurs qui se sont occupés de ce problème. NASH et BENEDICT, puis AMBARD et SCHMID, BARNETT et ADDIS considérèrent l'**urée** comme le composé « ammoniogène » ; les expériences de PARNAS et HELLER, de PARNAS et TAUBENHAUS, de WAKEMAN et DAKIN, de PRZYLECKI, infirment cette hypothèse ; nos propres expériences, celles de BÉNARD et JUSTIN-BESANÇON, ne permettent pas non plus d'attribuer ce rôle à l'urée, pas plus qu'aux **acides aminés**, et en particulier au **glycocolle**, en qui FREDERICQ et MELON, puis MILHEIRO, crurent voir les précurseurs de l'ammoniaque. MOZOLOWSKI et TAUBENHAUS n'ont pu faire la preuve du rôle ammoniogène des **cyanates**. Enfin nous avons montré que les **composés puriques** ne semblaient pas non plus devoir être mis en cause. En résumé, tous ces résultats négatifs laissent notre ignorance entière en ce qui concerne la nature de la substance mère de l'ammoniaque urinaire. Mais cette lacune ne diminue en rien, pour les cliniciens, l'intérêt du problème de l'ammoniurie.

La formation de l'ammoniaque par le rein constitue, en effet, une réaction de défense du parenchyme rénal contre l'*acidose* (WALTER, Fr. MULLER, HALLERVORDEN, SCHITTENHELM et KATZENSTEIN, AMBARD et SCHMID, etc.). Le dédoublement du corps ammoniogène (quel qu'il soit) doit être l'œuvre d'une diastase, et vraisemblablement conditionnée par les valeurs du *p*H sanguin et de la réserve alcaline. L'intégrité du système nerveux du rein paraît indispensable (ELLINGER et HIRT, PI SUNER, BELLIDO et PUCHE). L'ammoniaque ainsi formée sature une partie des radicaux acides que le rein doit éliminer, et épargne de ce fait une quantité équivalente de bases du plasma. D'autres facteurs peuvent intervenir pour modifier l'élimination ammoniacale ; leur faible importance relative ne doit pas nous les faire oublier :

parmi eux, la **diurèse** a été particulièrement étudiée ; l'augmentation du débit ammoniacal urinaire sous son influence nous paraît liée simplement à une augmentation du travail rénal, dont l'ammoniurie, à *p*H sanguin constant, peut nous servir de mesure.

Nos expériences sur l'**alcalose provoquée** nous ont permis de mettre en évidence une fraction de l'ammoniaque urinaire $\left(\frac{5}{100} \text{ à } \frac{10}{100}\right)$, qui reste indépendante de la régulation acido-basique. Sans être démontrée d'une manière absolue, l'origine sanguine de cette « ammoniaque résiduelle » est probable ; ce serait une ammoniurie d'**excrétion**, dont le règne animal offre des exemples typiques (bactéries, invertébrés aquatiques, certains vertébrés aquatiques, certains vertébrés terrestres [lapin] ; cf. DELAUNAY, Mlle PIPAT).

L'augmentation simultanée de l'ammoniurie et de l'acidité urinaire est un fait connu depuis longtemps déjà. Elle a été le point de départ des nombreux coefficients ammoniacaux proposés jusqu'ici, et dont celui d'HASSELBALCH (1) est le type le plus classique. Ils ont fait l'objet de nombreuses critiques (MARRIOTT et HOWLAND, ERIKSEN, LEVINSEN et WARBURG, RAFFLIN), critiques que nous avons reprises et complétées ; nous les résumerons brièvement.

Tous ces coefficients ammoniacaux affirment l'étroite dépendance de l'élimination ammoniacale vis-à-vis :

1° De l'excrétion azotée totale ;

2° Du *p*H urinaire.

Or, pour le premier point, cette dépendance n'est qu'apparente, et le rapport $\frac{\text{azote ammoniacal}}{\text{azote total}}$, ou coefficient ammoniacal (C), ne conduit à une constance relative de l'équation d'HASSELBALCH que si l'azote total est d'origine protidique ; dans ce cas, le chiffre qui le mesure représente approximativement les radicaux acides mis en circulation, qui proviennent normalement de la dégradation des albuminoïdes. Autrement, le numérateur et le dénominateur de ce rapport peuvent varier indépendamment l'un de l'autre, d'où une importante source d'erreur dans le calcul du coefficient ammoniacal réduit. Il est physiologiquement plus indiqué, dans ces conditions, de remplacer la notion de coefficient ammoniacal par celle de **débit ammoniacal**, qui tient également compte de la diurèse, et arrive ainsi au même résultat, sans avoir à encourir les mêmes critiques. Le débit **horaire** nous paraît être l'unité la plus commode pour les calculs.

La relation entre l'ammoniaque excrétée et le *p*H urinaire prête également à la critique. L'acidité réelle de l'urine est bien, comme l'ammoniaque, une résultante de la fonction acido-basique du rein ; elle est soumise aux mêmes influences, ce qui explique le parallélisme des variations observées de part et d'autre ; mais cela ne justifie nullement une relation mathématique rigoureuse, tout artificielle, et que l'expérience contredit si souvent.

Quoi qu'il en soit, il se dégage déjà, dans l'état actuel de la question, une double conclusion pratique :

1° *Quand le rein est sain, l'élimination ammoniacale est un témoin direct et précieux de l'équilibre acido-basique du milieu intérieur ;*

2° *Quand le rein est malade, elle peut être un moyen d'appréciation de l'état de ses fonctions.*

C'est en partant de ces données que nous diviserons notre étude en deux parties : dans la première, nous nous occuperons de l'ammoniurie au cours des états pathologiques d'acidose et d'alcalose ; dans la deuxième, de l'élimination ammoniacale dans les affections rénales.

II

A. — L'ammoniurie dans les états d'alcalose.

On a reconnu depuis longtemps que l'alcalose, provoquée ou spontanée, s'accompagnait d'hypo-ammoniurie. Les expériences de JANNEY, en particulier, avaient mis ce fait en évidence d'une façon très nette. Nos propres recherches ont confirmé, sur ce point, les notions antérieures.

Avant d'étudier les cas **d'alcalose** pathologique, rappelons qu'il existe des états d'**alcalose** physiologique. On en connaît deux principaux : la **vague alcaline du repas**, et la **surventilation pulmonaire**.

On entend par **vague alcaline du repas**, l'émission, dans les heures qui suivent l'ingestion

(1) L'équation d'HASSELBALCH est la suivante

$$pH \times C = K.$$

dans laquelle $C = \frac{\text{Azote ammoniacal}}{\text{Azote total}}$.

BISGAARD, pour des raisons de commodité pratique, l'a modifiée sensiblement :

$$\frac{pH - 4{,}2}{0{,}4} \times C = K.$$

C'est à partir de cette formule que l'auteur calcule le *coefficient ammoniacal réduit*, qui est le rapport

$$\frac{\text{Azote ammoniacal}}{\text{Azote total}}$$

correspondant à un *p*H conventionnel, qu'HASSELBALCH a choisi égal à 5,8, et qui est donné par l'équation

$$C.\,a.\,r. = \frac{(pH - 4{,}2) \times C}{1{,}6}.$$

d'aliments, d'une urine peu acide ou même alcaline (BENNETT et DODDS), très riche en phosphates, et pauvre en ammoniaque. Cette vague alcaline est le témoin d'une alcalose modérée, sous la dépendance directe de la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique. On sait, en effet, que la synthèse d'HCl au niveau des glandes de la muqueuse stomacale s'effectue aux dépens du chlorure de sodium, dont le radical acide passe dans la sécrétion, alors que le radical basique reste dans le sang sous forme de carbonate acide de sodium (CAMPBELL, FISKE). Le rein réagit presque aussitôt à cette augmentation de la réserve alcaline, et l'ammoniurie diminue en même temps que l'acidité réelle de l'urine.

Tous les cas de vomissements acides abondants et répétés s'accompagnent d'un état d'alcalose qui ne constitue qu'une exagération du phénomène normal. Ainsi s'explique la tétanie que l'on peut rencontrer au cours de certaines affections gastriques, *tétanie par hyperalcalose*.

La fonction respiratoire joue un rôle important dans la régulation acido-basique. En effet, en éliminant CO^2, le poumon peut modifier dans une très large mesure la réaction du milieu intérieur. Celle-ci est régie par l'équation d'HENDERSON : $(H) = K \times \left(\frac{CO^3H^2}{CO^3NaH}\right)$. Si l'élimination de CO^2 augmente, le numérateur du rapport s'abaisse, et avec lui l'acidité réelle du sang ; d'où constitution d'un état d'alcalose qui se traduit aussitôt au niveau du rein par l'excrétion d'une urine moins acide et plus pauvre en ammoniaque. C'est ce que l'on observe constamment à la suite d'une **surventilation pulmonaire** par respiration forcée, volontaire ou spontanée (sous l'influence d'une diminution de la pression barométrique, par exemple : *polypnée d'altitude*, HALDANE). Ici encore, une exagération du phénomène peut amener l'apparition de symptômes de tétanie.

L'étude de l'alcalose pathologique a conduit à des résultats très différents suivant les cas. Ceux-ci doivent en effet se répartir en deux catégories, les faits observés étant en parfaite opposition, qu'il s'agisse de la réaction du milieu intérieur, ou du mécanisme de régulation de cette réaction.

La première catégorie comprend les cas où s'exagèrent pathologiquement les phénomènes physiologiques que nous venons de décrire : **tétanie gastrique**, et **tétanie par hyperpnée**. Ils se traduisent par une élévation du pH et de la réserve alcaline du plasma, et parallèlement par une augmentation du pH urinaire et une baisse de l'ammoniurie. Tout se passe comme on pouvait le prévoir physiologiquement.

Il n'en serait pas de même de la seconde catégorie, où il y aurait en quelque sorte rupture du mécanisme régulateur de l'équilibre acide-base. Dans ce cas, le pH sanguin serait augmenté d'une façon permanente, ou, le plus souvent, transitoire ; la réserve alcaline resterait invariable, le pH urinaire s'élèverait, et l'ammoniurie resterait stationnaire ou même augmenterait. Dans cette catégorie se rangent l'**épilepsie essentielle** et la **tétanie parathyréoprive.** C'est pour ces cas aberrants que l'école danoise (BISGAARD, NORVIG, LARSEN) a créé la notion et le terme de *syndrome urinaire de dysrégulation*. BISGAARD en voyait l'origine dans une insuffisance parathyroïdienne ; selon cet auteur, les parathyroïdes auraient normalement une sécrétion interne qui exercerait une influence régulatrice sur le métabolisme de l'ammoniaque. Nous nous bornerons à faire remarquer que BISGAARD a pris, comme point de départ de ses théories, les conceptions d'HASSELBALCH, légèrement modifiées, auxquelles il accordait une grande rigueur mathématique. Or, cette rigueur n'existe pas, comme l'avaient déjà montré plusieurs auteurs et comme nous croyons l'avoir suffisamment prouvé. ERIKSEN, LEVINSEN et WARBURG, dans un travail d'ensemble, sont arrivés à cette conclusion que la *dysrégulation ammoniacale* n'était nullement spécifique de l'épilepsie et des affections similaires, et que, d'autre part, elle n'y était pas constante. Ils ont noté dans certains cas un rapport étroit entre les coefficients ammoniacaux élevés et des valeurs anormalement basses de l'azote total. Réfutant les conceptions pathogéniques de BISGAARD, ils voient dans les irrégularités de l'élimination ammoniacale une manifestation de l'insuffisance fonctionnelle du centre respiratoire. RAFFLIN a étudié de nombreux cas d'épilepsie, et il a presque toujours obtenu des résultats voisins de la normale ; c'est également la conclusion des travaux de DAUTREBANDE. Enfin, nous avons trop souvent rencontré, au cours de nos expériences, des variations aberrantes de l'acidité réelle et du coefficient ammoniacal de l'urine, pour ne pas être entièrement d'accord avec WARBURG et ses collaborateurs, et dénier à cette dysrégulation toute valeur diagnostique dans l'épilepsie.

B. — L'ammoniurie dans les états d'acidose.

Avant d'étudier les acidoses pathologiques, nous devons faire une place à l'**acidose physiologique du jeûne.** Dans les déterminations faites chez les jeûneurs professionnels, on observe, au bout de quelques jours, des modifications important s

du côté de l'urine ; c'est l'apparition de corps cétoniques, et l'augmentation progressive de l'ammoniurie. Il faut en chercher les causes dans l'épuisement rapide des réserves glucidiques de l'organisme. On sait que le défaut de glucides retentit immédiatement sur le métabolisme des lipides et des protides en provoquant un arrêt du catabolisme des corps cétoniques acides, qui passent dans le sang et sont éliminés par le rein. Ce dernier répond à l'afflux de radicaux acides par une surproduction d'ammoniaque, qui peut atteindre des taux considérables ; on a vu l'azote ammoniacal dépasser 35 p. 100 de l'azote total (Succi au vingt-neuvième jour du jeûne), par suite d'ailleurs de l'abaissement considérable de l'azote total urinaire. Il est à noter que l'ammoniurie croît quand même moins vite que l'acidité réelle.

Comme l'acidose du jeûne, celle du **diabète** est due aux mêmes acides β-oxybutyrique et acétylacétique. Elle s'accompagne, elle aussi, d'une hyperammoniurie, qui peut être très précieuse pour suivre et prévoir l'évolution d'un diabète. L'élévation du débit ammoniacal annonce et précède l'apparition de corps cétoniques dans l'urine. Mieux encore que la baisse de la réserve alcaline, elle permet de prévoir les accidents dus à l'acidose. Chez un sujet que nous avons pu suivre longtemps, nous avons observé, au cours du traitement insulinique, le contraste entre une réserve alcaline normale et un débit ammoniacal élevé. Or l'évolution nous a montré l'état d'instabilité du métabolisme du malade, puisque, dans les jours qui suivirent nos déterminations, la dose d'insuline dut être augmentée, l'urine renfermant des corps cétoniques et des signes cliniques d'acidose s'étant manifestés.

Chez le même individu, nous avons pu vérifier combien il était difficile, chez un diabétique en acidose, de faire disparaître l'hyperammoniurie par ingestion de bicarbonate de soude. Il y a lieu d'attirer l'attention sur l'intérêt que peut présenter l'épreuve de l'alcalose provoquée chez les diabétiques, et sur la valeur pronostique de la comparaison des chiffres atteints, au cours de cette épreuve, par la réserve alcaline et l'élimination ammoniacale.

Ce n'est pas seulement dans l'acidose cétonique que l'on observe des modifications de l'ammoniurie ; l'augmentation du débit ammoniacal se voit aussi dans les autres variétés d'acidose.

De même qu'il y a hypo-ammoniurie dans l'alcalose gazeuse, il y a hyperammoniurie dans l'**acidose gazeuse**, due à une accumulation de CO^2 dans e sang. Elle se rencontre dans tous les états pathoogiques où la ventilation pulmonaire est diminuée, ou la circulation pulmonaire ralentie (*emphysème pulmonaire*, *pleurésie*, *insuffisance cardiaque*, et en particulier *insuffisance ventriculaire droite*).

On a décrit, en face de l'acidose par accumulation de radicaux acides, une **acidose par perte exagérée des bases**. Celle-ci peut s'effectuer par le *rein* (chloro-acidose des néphrites), le *tube digestif* (diarrhées profuses du choléra, de la gastro-entérite des nourrissons), par *hémorragie*. Dans tous ces cas, sauf dans les affections rénales, l'ammoniaque urinaire augmente en même temps que l'acidité réelle.

C. — L'ammoniurie dans l'acidose d'origine hépatique.

Nous avons à dessein réservé la question de l'hyperammoniurie dans l'**acidose d'origine hépatique**, à cause de sa complexité et des difficultés d'interprétation auxquelles elle a donné lieu.

Les affections du foie qui retentissent sur le fonctionnement de cet organe et s'accompagnent en conséquence d'un état appréciable d'insuffisance hépatique, sont marquées par un état d'acidose, dont l'abaissement du *p*H et de la réserve alcaline du plasma est un témoin direct. La cause profonde de cette acidose réside dans un trouble de la fonction protéolytique de la cellule hépatique, ou plutôt de la fonction *amino-acidolytique*, comme l'a appelée Delaunay. La désintégration des acides aminés qui s'opère pour la plus grande part, sinon en totalité, au niveau du foie, passe par l'étape intermédiaire des acides cétoniques. Qu'une déficience de l'organe survienne, et la destruction de ces acides cétoniques sera incomplète, une partie d'entre eux passera dans la circulation, déterminant une élévation de l'acidité réelle en tous points semblable à celle que l'on rencontre dans le jeûne et chez les diabétiques. Dans l'urine, on trouve aussitôt un abaissement du *p*H et une augmentation souvent considérable de l'ammoniaque. Celle-ci est actuellement attribuée à l'acidose, mais il n'en a pas été toujours ainsi, et on a pu invoquer pour l'expliquer une insuffisance de la fonction uréopoiétique du foie, cet organe devenant impuissant à transformer en urée la totalité de l'ammoniaque qui lui est offerte. Il n'en est rien, et le foie, même lésé, reste toujours capable de former de l'urée à partir de l'ammoniaque (Fiske, Ingelrans et Dehon) ; dans les maladies du foie, le taux de l'ammoniaque sanguine a toujours été trouvé normal ou à peine augmenté (Winterberg, S. Moissonnier) ; quant à l'hypothèse d'une augmentation

du composé ammoniogène du sang, elle reste encore à prouver. D'ailleurs, la diminution de l'ammoniurie par simple ingestion de bicarbonate de soude constitue une preuve irréfutable du rôle neutralisateur de l'excès d'ammoniaque. Nos expériences ont nettement montré ce rôle, et, en révélant la *constance du taux de l'ammoniaque résiduelle*, ont définitivement écarté l'hypothèse d'une hyperammoniurie par insuffisance uréopoiétique ou, plus généralement, par trouble du métabolisme des substances azotées. Mais, ici encore, deux conceptions s'opposent : l'ammoniaque destinée à neutraliser les radicaux acides est-elle d'origine *hépatique* ou *rénale*?

L'hypothèse de l'origine hépatique est très séduisante. Le foie, menacé d'intoxication par les radicaux acides provenant de la combustion incomplète des corps cétoniques, réagit en saturant ces radicaux par l'ammoniaque, elle-même étape intermédiaire de la dégradation des composés quaternaires. S'il n'y a pas insuffisance uréogénique, il y aurait néanmoins *imperfection uréogénique* consécutive à l'acidose. C'est cette imperfection uréogénique que MAILLARD mesure à l'aide de son coefficient $\frac{N/NH^3}{N/NH^3 + N \text{ urée}}$.

Il semble dès maintenant établi que cette conception doive être abandonnée. En effet, dans presque tous les cas d'acidose cétonique, on trouve une ammoniémie absolument normale, ce qui prouve que la saturation des acides organiques en excès s'effectue aux dépens de la réserve alcaline du plasma.

L'augmentation de l'ammoniaque urinaire au cours des affections hépatiques est donc bien d'origine rénale, comme dans les autres acidoses ; une preuve de plus peut être trouvée dans le fait que, dans les maladies du foie accompagnées de lésions rénales, l'hyperammoniurie est moindre ou même nulle.

L'étude de l'élimination ammoniacale ne renseigne donc qu'indirectement sur la valeur fonctionnelle du foie. Aussi, les nombreux coefficients proposés par les différents auteurs, notamment celui de MAILLARD (1), successivement modifié par LANZENBERG (2), et par DERRIEN et CLOGNE (3), tombent-ils sous le coup des critiques que nous avons énoncées à propos des coefficients ammoniacaux en général, et ont-ils en plus le défaut de ne pas tenir compte de la valeur du pH urinaire. Quant aux coefficients de SCHRODER (4), de FIESSINGER et GUILLAUMIN (5), de RAFFLIN (6), ils ne diffèrent pas essentiellement de celui d'HASSELBALCH, et sont même plutôt moins précis.

Comme nous l'avons dit plus haut, nous pensons que le simple examen du débit ammoniacal est susceptible de donner des renseignements aussi intéressants et aussi directs que tous les coefficients employés jusqu'ici, surtout si l'on prend soin de le comparer à d'autres données, telles que le pH urinaire, le pH sanguin et la réserve alcaline ; il a en outre l'avantage de ne pas masquer par la rigueur apparente d'une formule mathématique, l'imprécision du phénomène physiologique.

Nous nous rapprochons par là des conceptions de GOIFFON sur le moyen d'apprécier l'équilibre acide-base par l'intermédiaire de la régulation rénale. Il considère deux valeurs :

1° L'*acidité totale* qu'il définit comme la somme des ions H^+ totaux et de l'ammoniaque, et qui représente la quantité d'acides dont le rein a débarrassé l'organisme (cf. FITZ et VAN SLYKE, BARNETT, qui ont pu calculer à partir de cette donnée la réserve alcaline du sang).

2° Le rapport $\frac{\textit{acidité totale}}{\textit{urée}}$, AT/U.

L'apport d'acides dans l'alimentation étant fourni par les protides, et l'urée (dosée à l'hypobromite) constituant un indice quantitatif suffisamment précis du taux des albumines ingérées, le rapport AT/U indique ce que devrait être l'équilibre acide-base, étant donnée la valeur de l'apport alimentaire d'acides.

Comme le fait remarquer son auteur lui-même, le rapport AT/U ne diffère pas essentiellement de la formule d'HASSELBALCH, où pH et NH^3 sont remplacés par AT, et N total par U. Il est donc soumis (GOIFFON l'indique nettement) aux mêmes influences, et subit les mêmes variations artificielles ou spontanées ; on peut donc lui faire les

(1) Coefficient de MAILLARD :
$$\frac{N/NH^3}{N/NH^3 + N \text{ urée}}.$$
(2) Coefficient d'acidose de LANZENBERG :
$$\frac{N/NH^3 + N/\text{acides aminés}}{N/\text{urée} + N/\text{ac. aminés} + N/NH^3}.$$
(3) Coefficient de DERRIEN et CLOGNE :
$$\frac{N \text{ formol}}{N \text{ hypobromite}},$$
(4) Coefficient de SCHRODER :
$$\frac{\frac{N/NH^3}{N \text{ urée}}(pH - 4{,}2)}{1{,}6}.$$
(5) Coefficient de FIESSINGER et GUILLAUMIN :
$$\frac{\frac{N \text{ formol}}{N \text{ hypobromite}}(pH - 4{,}2)}{1{,}6}.$$
(6) Coefficient de RAFFLIN :
$$\frac{pH}{4} + \log. \frac{N/NH^3}{N \text{ total}}.$$

mêmes reproches, sans lui enlever la réelle valeur qu'il peut présenter comme moyen d'exploration de la régulation rénale de l'équilibre acide-base.

Nous nous trouvons entièrement d'accord avec GOIFFON quand nous disons que l'examen du débit ammoniacal et du *p*H urinaire donne une idée suffisante de l'état d'équilibre acido-basique de l'organisme.

Nous n'insisterons pas sur les autres facteurs de l'acidité urinaire étudiés par GOIFFON (*acidité organique, acidité phosphatique*), dont l'étude des variations réciproques est féconde en déductions physiologiques et pathologiques.

III

L'ammoniurie dans les affections du rein.

Il est facile de constater que, parmi les nombreuses épreuves d'exploration fonctionnelle du rein, presque toutes portent sur l'élimination de substances normalement excrétées par le rein ou artificiellement introduites dans l'organisme. On a successivement étudié l'élimination de l'urée, des chlorures, des autres éléments minéraux, de l'eau, du bleu de méthylène, de la phénolsulfone phtaléine. L'ensemble de ces épreuves se justifie par le fait que le rein est avant tout un organe d'excrétion, un filtre sélectif. Mais il existe aussi une sécrétion rénale, et parmi les composants de l'urine, l'*acide hippurique* et l'*ammoniaque* sont des produits de synthèse du parenchyme rénal. Il est curieux de noter que l'on s'est jusqu'ici très peu préoccupé des variations de ces composés au point de vue des indications qu'elles étaient capables de fournir sur l'état de fonctionnement des cellules du rein. Nous n'avons pas à insister ici sur l'acide hippurique ; l'étude de ses modifications normales et pathologiques, de sa formation à la suite d'ingestion de benzoate de soude, n'a d'ailleurs pas donné de résultats précis et n'a pas été poussée à fond.

Quant à l'ammoniaque, elle n'a guère servi jusqu'ici qu'à explorer l'équilibre acide-base du milieu intérieur ; c'est dans les affections du foie que ses variations ont surtout fixé l'attention des cliniciens. Nous avons cependant en elle un moyen d'investigation remarquable de la valeur fonctionnelle du rein. Toute altération pathologique notable de la cellule rénale doit, *a priori*, retentir sur le taux de l'ammoniaque urinaire. La fonction ammonio-productrice du rein sera atteinte aussi bien que ses fonctions excrétrices, et ce trouble sera décelable très précocement.

On s'étonne de constater combien les cliniciens se sont peu préoccupés de cet aspect de la question, alors que les modifications de l'ammoniurie dans les affections du rein sont connues depuis longtemps. M. JUSTIN-BESANÇON a cru devoir faire de grandes réserves sur l'appréciation de la fonction ammonio-formatrice du rein dans les cas pathologiques, et en particulier dans les néphrites ; on risque de commettre de graves erreurs, dit cet auteur, « lorsque la rétention des déchets du métabolisme entraîne de si profondes perturbations de la nutrition ». Tout en reconnaissant la parfaite légitimité de cette remarque et la nécessité d'une très grande prudence dans l'interprétation des résultats expérimentaux, nous observerons que les mêmes réflexions s'imposent, quelle que soit la fonction que l'on explore, et que la synthèse de l'ammoniaque n'est pas seule à subir l'influence des troubles du métabolisme. Nous possédons actuellement sur l'ammoniogenèse des notions suffisamment précises pour pouvoir tenter avec quelques chances de succès l'application des données expérimentales à la clinique.

PALMER et HENDERSON ont constaté des oscillations considérables du rapport $\frac{\text{acides titrables}}{NH^3}$ dans les néphrites, où on le trouve très élevé ou très bas.

DELORE, YOVANOVITCH ont signalé, eux aussi, une hypo-ammoniurie dans certaines néphrites. ERIKSEN, LEVINSEN et WARBURG en ont étudié plusieurs cas dans leur mémoire. RAFFLIN a toujours trouvé de faibles valeurs du rapport $\frac{\text{Az ammoniacal}}{\text{Az total}}$ dans les néphrites ou les troubles fonctionnels des reins survenant au cours des psychoses. AMBARD a même attribué, dans certains cas, l'acidose des néphrites à une baisse de l'ammoniogenèse due à la présence dans le sang d'un taux d'urée insuffisant. Le traitement de l'acidose comporterait donc, théoriquement, alors, l'ingestion d'une certaine quantité d'urée ; nos propres expériences sont en contradiction avec cette conséquence des conceptions d'AMBARD. Remarquons cependant, comme l'a dit J. LENORMAND, que la déficience de la fonction ammonio-formatrice entraîne une déperdition de bases de la réserve alcaline, et doit ainsi intervenir pour une certaine part dans la genèse de l'acidose.

DERRIEN et JEANBRAU ont, les premiers, décrit une nouvelle méthode d'exploration des fonctions du rein, exposée dans la thèse de leur élève BONNET : l'épreuve de l'*ammoniurie provoquée*. Le principe est le suivant : à l'ingestion d'un acide minéral (en l'espèce l'acide phosphorique),

un rein sain répondra en formant une plus grande quantité d'ammoniaque et en excrétant plus d'ions acides, un rein malade ne réagira qu'insuffisamment ou pas du tout. Laissant de côté les résultats obtenus par les auteurs, nous nous permettrons de faire quelques objections à leur méthode. Les variations quantitatives de l'ammoniaque urinaire sont, nous l'avons dit, soumises à l'influence de plusieurs facteurs, parmi lesquels le *p*H et la réserve alcaline du plasma tiennent une place importante. L'ingestion d'un acide minéral, — en quantité forcément modérée, — aura des conséquences différentes suivant l'état de ces facteurs, et en particulier de la réserve alcaline. Si celle-ci est suffisante ou modérément abaissée, l'acide phosphorique pourra très bien s'éliminer, d'une part à l'état de phosphate de calcium par les matières fécales, d'autre part à l'état de phosphates neutres par les urines ; il s'ensuivra une élévation, paradoxale au premier abord, du *p*H urinaire, le débit ammoniacal étant normal ou abaissé. Nous avons eu l'occasion d'observer des faits semblables. Aussi préconiserions-nous de préférence l'acide chlorhydrique (ou le chlorure de calcium, qui donne des résultats analogues : ERIKSEN, LEVINSEN, WARBURG).

Nous ferons, au sujet des résultats expérimentaux de M. Bonnet, une double remarque :

1° Si nous considérons le débit d'ammoniaque à la suite de la limonade phosphorique, il augmente chez les sujets sains dans la mesure où croît le volume horaire des urines, et cet accroissement est de l'ordre de celui que provoque la polyurie aqueuse simple, à une seule exception près ;

2° Si nous comparons les variations de la concentration ammoniacale, au cours de l'épreuve de la limonade phosphorique, chez les sujets sains et chez les sujets atteints d'affections rénales, nous voyons qu'elle augmente aussi fréquemment chez ces derniers que chez les autres. Au contraire, le rein malade réagit moins à la polyurie acide (comme à la polyurie aqueuse simple), et c'est là qu'est la cause, au moins principale, des différences trouvées par BONNET entre les sujets sains et pathologiques. C'est une nouvelle confirmation de ce que nous avons dit de l'influence de la diurèse sur l'ammoniurie.

Sans nous attacher plus longtemps à discuter dans le détail la valeur incontestable de l'épreuve de DERRIEN et JEANBRAU, nous ferons remarquer que les affections rénales étudiées par eux ne présentaient normalement, en dehors de toute épreuve, aucun trouble appréciable de l'ammoniurie.

Or, comme nous l'avons dit tout à l'heure, la déficience de la fonction ammonio-productrice du rein est un fait connu dans les néphrites, puisqu'on lui a même attribué un rôle dans la genèse de l'acidose qu'on y rencontre.

ERIKSEN, LEVINSEN et WARBURG ont étudié, parmi de nombreux cas cliniques, cinq malades atteints d'affections rénales, et ils ont noté les modifications du *p*H, de l'ammoniaque, et de différents rapports urinaires. Voici un résumé des cinq observations :

Cas n° 12. — Néphrite chronique avec azotémie et troubles fonctionnels marqués.

Volume des 24 h.	*p*H urinaire.	Azote ammoniacal par 24 h.	Azote ammoniacal / Azote total.
—	—	—	—
1 500$^{cm^3}$	5,12	0^{gr},23	4,3
775$^{cm^3}$	4,9 (minimum	0^{gr},20 observé).	3,9

Cas n° 13. — Néphrite chronique avec signes d'insuffisance rénale.

Volume des 24 h.	*p*H urinaire.	Azote ammoniacal par 24 h.	Az. ammoniacal / Azote total.
—	—	—	—
1 230$^{cm^3}$	5,4	0^{gr},12	1,1

Cas n° 14. — Néphrite aiguë grave.

Volume des 24 h.	*p*H urinaire.	Azote ammoniacal par 24 h.	Azote ammoniacal / Azote total.
—	—	—	—
2 300$^{cm^3}$	5,87	0^{gr},21	1,8

Cas n° 15. — Néphrite hémorragique.

Volume des 24 h.	*p*H urinaire.	Azote ammoniacal par 24 h.	Az. ammoniacal / Azote total.
—	—	—	—
1 200$^{cm^3}$	5,58	0^{gr},15	2,4

Cas n° 16. — Néphrite sans signes d'insuffisance rénale.

Volume des 24 h.	*p*H urinaire.	Azote ammoniacal par 24 h.	Azote ammoniacal / Azote total.
—	—	—	—
1 240$^{cm^3}$	6,2	0^{gr},35	2,8

Les chiffres que nous venons de rapporter donnent bien une idée des troubles de l'ammoniurie que l'on peut rencontrer dans les affections du rein.

Nous avons nous-mêmes étudié l'élimination ammoniacale dans trois cas de lésions rénales. Nous croyons intéressant de les exposer en détail.

OBSERVATION I. — P... Ludovic, vingt-deux ans, mineur. Entre à l'hôpital pour y être opéré d'une hydrocèle vaginale. Il a déjà eu auparavant de petites poussées fugaces d'œdème malléolaire, qui ne l'ont pas inquiété. A la suite de l'intervention apparaît un œdème généralisé intense, accompagné de diarrhée profuse ; le foie est gros, la rate est palpable et nettement augmentée de volume. Il y a des signes de congestion légère des bases ; au

cœur, bruit de galop gauche très net. Urines : albumine 3 grammes par litre, cylindres épithéliaux et hématiques ; pas de microbes. Sang : urée 0gr,55 par litre ; chlorures 5gr,03 par litre.

Régime lacté absolu ; désinfection intestinale ; diurétiques doux (lactose) ; théobromine à petites doses.

	28 Janvier.	7 Février.	17 Février.
Volume des 24 heures.	1 920cm3	4 600cm3	2 375cm
pH moyen..........	5,32	8,22	6,47
N/NH³ total des 24 h..	0gr,135	0gr,089	0gr,108
N total des 24 h.	7gr,67	12gr,27	9gr,42
Débit horaire d'N/NH³	0gr,0056	0gr,0037	0gr,0045

OBSERVATION II. — L... Henri, trente-huit ans, plâtrier. Entre parce qu'il tousse, urine peu, et a les jambes enflées. A fait une scarlatine à l'âge de dix-sept ans. Œdème progressivement généralisé ; toux avec expectoration muco-purulente abondante, et signes de bronchite généralisée et de congestion des bases ; hydrothorax double. Ascite légère. Cœur normal ; tension artérielle (Pachon-Gallavardin) : Max. 20, min. 9,5. Urines : d'abord peu abondantes (500cm3), puis de volume normal (1 100 à 1 500cm3) ; hématuriques ; cylindres hyalins, épithéliaux, granuleux, hématiques ; pas de microbes ; albumine 2 à 3 grammes par litre. Sang : urée 1gr,55 par litre ; chlorures 5gr,20 par litre. Régime lacté, laxatifs, traitement symptomatique, théobromine et scille.

Volume des 24 h..................	1 315cm3
pH moyen.......................	5,09
N/NH³ total des 24 heures.........	0gr,179
N total des 24 heures.............	6gr,82
Débit horaire d'N/NH³	0gr,0074

OBSERVATION III. — N..., trente-cinq ans. Œdèmes généralisés durant depuis dix-huit mois environ. Symptômes d'urémie. Congestion des bases pulmonaires ; ascite légère. Urines : albumine 5 à 8 grammes par litre, cylindres épithéliaux et granuleux. Sang : 0gr,70 à 1 gr. d'urée par litre ; élévation du taux des acides gras (4gr,13) et en particulier de l'insaponifiable X (0gr,9) cholestérol : 2gr,02 ; albumines du sérum diminuées ; 60gr,2 par litre, sans inversion du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ (1,98) ; augmentation de la fibrine (11gr,3), avec forte rétractibilité du caillot ; lactescence du sérum (néphrose lipoïdique ?).

Volume des 24 heures	1 380cm3
pH moyen......................	5,44
N/NH³ total des 24 heures........	0gr,0455
N total des 24 heures............	5gr,83
Débit horaire d'N/NH³	0gr,0019

Nous voyons que dans nos trois observations (1), la quantité totale d'ammoniaque éliminée fut très inférieure aux valeurs moyennes habituelles, surtout si nous la comparons au pH correspondant. (Dans ces cas extrêmes, le coefficient ammonical réduit de Bisgaard et Nöwig traduit bien le trouble de l'ammoniurie.)

En présence de tels chiffres d'ammoniaque, on pouvait se demander si les sujets étaient réellement en acidose ; nous l'avons vérifié en déterminant, au cours de chaque expérience, le pH sanguin et la réserve alcaline.

	I	II	III
pH sanguin	7,35	7,30	7,32
Réserve alcaline	44,6	32,7	32,6

La diminution de l'ammoniurie ne peut donc être que sous la dépendance d'une déficience de la fonction de régulation acido-basique du rein. Les résultats des auteurs précédents, et en particulier d'ERIKSEN, LEVINSEN et WARBURG, confirment cette interprétation.

Si l'interprétation de faibles variations discordantes globales du pH urinaire et du débit ammoniacal peut rester difficile, il n'en est plus de même lorsqu'on s'adresse aux urines séparées des deux reins. Le diagnostic de la localisation du rein lésé se trouve alors grandement éclairé par la comparaison des données analytiques des deux urines : l'élimination ammoniacale est toujours diminuée du côté du rein pathologique (M. POLONOVSKI et M. GÉRARD).

(1) Remarquons en passant que dans l'observation I, il existe un balancement très net entre l'évolution des œdèmes, la diurèse et la courbe du pH urinaire : à une augmentation de l'élimination aqueuse correspond une diminution de l'acidité réelle et inversement.

I. — L... — *Tuberculose du rein droit.* — Temps de recueil : 30 minutes.									
	Vol. en cm³.	pH	N/NH³ p. 1000.	N tot. p. 1000.	Urée p. 1000.	C	Débit N/NH³ gr. p. heure.	NaCl p. 1000.	C' azot.
			gr.	gr.	gr.			gr.	
Rein droit	7	5,45	0,102	8,82	14,80	1,15	0,001.428	»	0,79
Rein gauche.......	6	5,10	0,135	11,90	19,00	1,14	0,001.626	»	0,75

2. — J... — *Tuberculose du rein droit.* — Temps de recueil : 35 minutes en polyurie.

	Vol. en cm³.	*p*H	N/NH^3 p. 1000.	N tot. p. 1000.	Urée p. 1000.	C	Débit N/NH^3 gr. p. heure.	NaCl p. 1000.	C^t azot.
			gr.	gr.	gr.			gr.	
Rein droit........	123	6,49	0,0204	0,80	1,6	2,5	0,004.26	»	0,92
Rein gauche.......	248	6,05	0,028	0,86	1,72	3,2	0,012	»	0,96

3. — B... — *Pyélonéphrite subaiguë à colibacilles.* — Temps de recueil : 15 minutes.

	Vol. en cm³.	*p*H	N/NH^3 p. 1000.	N tot. p. 1000.	Urée p. 1000.	C	Débit N/NH^3 gr. p. heure.	NaCl p. 1000.	C^t azot.
			gr.	gr.	gr.			gr.	
Rein droit........	12	7,08	0,04	4,34	7,40	0,92	0,001.92	8,50	0,80
Rein gauche.......	15	7,25	0,07	5,46	9,62	1,28	0,004.2	14,00	0,82

4. — B... — *Pyélonéphrite légère double.* — Temps de recueil : 15 minutes.

	Vol. en cm³.	*p*H	N/NH^3 p. 1000.	N tot. p. 1000.	Urée p. 1000.	C	Débit N/NH^3 gr. p. heure.	NaCl p. 1000.	C^t azot.
			gr.	gr.	gr.			gr.	
Rein droit........	62	6,08	0,03	1,09	1,98	2,75	0,007.38	2,50	0,87
Rein gauche.......	44	6,50	0,046	0,85	1,49	5,47	0,008.16	1,00	0,87

5. — M... — *Pyélonéphrite surtout droite,* en voie de guérison. — Temps de recueil : 15 minutes.

	Vol. en cm³.	*p*H	N/NH^3 p. 1000.	N tot. p. 1000.	Urée p. 1000.	C	Débit N/NH^3 gr. p. heure.	NaCl p. 1000.	C^t azot.
			gr.	gr.	gr.			gr.	
Rein droit........	26	5,01	0,0375	1,47	2,70	2,55	0,003.9	2,35	0,85
Rein gauche.......	27	5,20	0,045	1,68	2,94	2,68	0,004.8	2,95	0,81

5 *bis.* — M... — *Pyélonéphrite en polyurie expérimentale.* — Temps de recueil : 20 minutes.

	Vol. en cm³.	*p*H	N/NH^3 p. 1000.	N tot. p. 1000.	Urée p. 1000.	C	Débit N/NH^3 gr. p. heure.	NaCl p. 1000.	C^t azot.
			gr.	gr.	gr.			gr.	
Rein droit........	45	6,38	0,027	0,98	1,70	2,75	0,003.6	2,00	0,80
Rein gauche.......	52	6,54	0,030	1,12	1,95	2,67	0,004.68	3,05	0,81

6. — R... — *Ptose rénale droite.* — Temps de recueil : 30 minutes.

	Vol. en cm^3.	pH	N/NH^3 p. 1000.	N tot. p. 1000.	Urée p. 1000.	C	Débit N/NH^3 gr. p. heure.	NaCl p. 1000.	C' azot.
			gr.	gr.	gr.			gr.	
Rein droit........	15	5,92	0,120	5,12	8,87	2,34	0,003.6	8,50	0,71
Rein gauche.......	30	6,75	0,085	2,21	3,94	3,84	0,005.1	6,00	0,83

7. — G... — *Rein droit mobile.* — Temps de recueil : 30 minutes.

	Vol. en cm^3.	pH	N/NH^3 p. 1000.	N tot. p. 1000.	Urée p. 1000.	C	Débit N/NH^3 gr. p. heure.	NaCl p. 1000.	C' azot.
			gr.	gr.	gr.			gr.	
Rein droit........	7	5,02	0,425	8,89	15,19	4,78	0,006	14	0,84
Rein gauche.......	12	5,2	0,110	2,14	3,90	5,4	0,002.64	5	0,90

8. — L... — *Ptose rénale droite.* — Temps de recueil : 45 minutes.

	Vol. en cm^3.	pH	N/NH^3 p. 1000.	N tot. p. 1000.	Urée p. 1000.	C	Débit N/NH^3 gr. p. heure.	NaCl p. 1000.	C' azot.
			gr.	gr.	gr.			gr.	
Rein droit........	17	5,2	0,17	7,56	11,94	2,25	0,003.84	6,50	0,75
Rein gauche.......	15	5,07	0,12	5,60	8,50	2,14	0,002.4	3,25	0,72

9. — R... — *Rein droit mobile.* — Temps de recueil : 30 minutes.

	Vol. en cm^3.	pH	N/NH^3 p. 1000.	N tot. p. 1000.	Urée p. 1000.	C	Débit N/NH^3 gr. p. heure.	NaCl p. 1000.	C' azot.
			gr.	gr.	gr.			gr.	
Rein droit........	13	5	0,246	5,60	9,50	4,38	0,006	9,5	0,78
Rein gauche.......	17	5,17	0,272	6,02	10,85	4,5	0,009	10,5	0,84

Il serait prématuré de conclure d'une façon précise après l'examen d'un aussi petit nombre d'observations. *Ce n'est que par des déterminations en série qu'il sera possible de condenser les résultats en principes généraux.* Aussi nous bornerons-nous à quelques remarques particulières.

Tout d'abord, dans les deux cas où il y a lésion grave de l'un des reins (tuberculose droite, observations I et II), l'hypo-ammoniurie du côté malade par rapport au côté sain est évidente ; elle coïncide avec une diminution de l'acidité réelle, de l'azoturie. Dans l'observation II, elle constitue, avec la faible polyurie, la modification la plus nette.

Dans les atteintes légères du rein (observations III, IV et V), la baisse de l'ammoniurie révèle, comme dans les cas précédents, la possibilité d'une participation plus grande de l'un des deux reins (observations III et V), et renseigne sur le fonctionnement plus ou moins satisfaisant du parenchyme glandulaire.

Enfin, dans les quatre cas de ptose rénale droite, l'élimination ammoniacale varie dans le même sens que l'excrétion azotée et chlorurée, pour le rein droit comme pour le rein gauche.

Ces observations demandent à être répétées et complétées : l'attention des cliniciens doit être attirée sur un moyen de diagnostic jusqu'ici trop délaissé.

Certes, le problème physio-pathologique envisagé offre encore aux investigations beaucoup de points obscurs ou imprécis. Dès maintenant, dans les affections rénales, nous avons pu mettre en évidence le trouble précoce et prononcé de l'ammoniogenèse, trouble d'autant plus intense que les lésions parenchymateuses sont elles-mêmes plus profondes.

Nous sommes persuadés que l'élimination ammoniacale aura désormais la place qui lui revient, non seulement dans la recherche de l'acidose, mais encore parmi les procédés d'exploration des fonctions du rein.

ACTION DES RAYONS X

SUR LES TISSUS PATHOLOGIQUES, SUR LES SÉQUELLES POST-INFLAMMATOIRES ET SUR LES RÉACTIONS INFLAMMATOIRES AIGUËS

PAR

Ch. GUILBERT

La loi de Bergonié-Tribondeau comporte d'assez nombreuses exceptions, et Regaud la trouve insuffisante pour expliquer l'ensemble des faits expérimentaux et histologiques. Si l'on considère les effets thérapeutiques de l'irradiation, ils demeurent entièrement inexplicables avec cette loi seulement. En effet, d'après elle, l'action des rayons X est d'autant plus intense sur les cellules que l'activité reproductrice de celles-ci est plus grande ; ceci ne saurait expliquer l'action thérapeutique des rayons X que dans le cancer ou les tumeurs malignes dont la mitose anormale est la caractéristique. Et on a trop oublié, pour perfectionner la thérapeutique physique du cancer, thérapeutique trop souvent décevante, l'action indiscutable et complète de l'irradiation Rœntgen dans de nombreuses affections. N'est-ce point à cause de cette définition incomplète du mécanisme des rayons X en général ?

La karyokinèse n'est qu'une manifestation de l'activité cellulaire; en dehors d'elle il y a un « métabolisme cellulaire » (Regaud), une « activité momentanée » (Schwarz) normale, accidentelle ou pathologique. Et pendant cette période d'activité et contre son exubérance les rayons X sont éminemment actifs. C'est pourquoi nous préférons la formule de Regaud : « la sensibilité des cellules aux rayons X est proportionnelle à leur métabolisme momentané ».

Or, si le métabolisme cellulaire est augmenté au moment de la karyokinèse et à ce propos, il peut être exagéré par suite d'une irritation inflammatoire néoplasique ou de toute autre nature. Il s'agit d'un phénomène réactionnel des plus banals. Sous l'influence d'un traumatisme léger, irritation du rasoir par exemple, sous l'action de la chaleur, du soleil ou d'un agent physique quelconque, le métabolisme local est légèrement augmenté, et la sensibilité de la peau est beaucoup plus grande. Même quand le métabolisme général est augmenté d'une façon générale, comme dans la maladie de Basedow, la peau ne supporte pas sans réaction violente les doses thérapeutiques courantes. Ce sont là des faits de pratique journalière.

Il en est de même de l'irradiation sur une zone inflammatoire. Chacun sait qu'une irradiation sur l'épiderme sec et luisant d'un eczéma chronique risque de le transformer en dermatite bulleuse si la plus grande circonspection n'a pas réglé cette irradiation.

Ces tissus, reliquat de réactions inflammatoires, sont très radiosensibles et la manifestation évidente de ceci, c'est le succès des traitements radiothérapiques dans les maladies chroniques de la peau, psoriasis, eczéma, érythèmes divers, dont la guérison est obtenue rapidement avec des doses que l'on ose à peine chiffrer, tant la sensibilité de ces tissus est extrême. Dans la table schématique des sensibilités comparées des tissus pathologiques, Wetterer leur attribue une sensibilité inférieure à un demi-H.

Il en est de même, et on l'oublie trop souvent, pour les séquelles inflammatoires des maladies organiques, salpingite chronique non suppurée, adhérences péritonéales, et même bronchite chronique surtout avec crises d'oppression, aortite avec crise d'angor, hypersécrétion gastrique avec douleurs paroxystiques. Dans ce cas, à l'action sur le tissu inflammatoire s'ajoute l'action analgésique des rayons X.

Dans le cas d'une tumeur bénigne comme le fibrome, il y a encore un métabolisme exagéré de cellules normalement insensibles, et sous l'influence de cette activité anormale des cellules aussi peu sensibles que les cellules musculaires, ou le tissu fibreux qui, d'après la loi de Bergonié, serait insensible aux doses thérapeutiques, sont désorganisées par des doses inférieures à celles qui agissent sur les cellules de l'épiderme à l'état normal.

Action sur le processus inflammatoire en évolution. — Mais il ne faut pas perdre de vue que, dans le cas d'une inflammation aiguë en évolution, en présence d'une collection purulente, ou simplement dans le cas où la présence de sanies fétides évoque la possibilité de la présence d'une asso-

ciation microbienne dangereuse, l'irradiation intempestive diminue, éteint même, selon la dose, la résistance organique et ouvre la porte à la réaction inflammatoire violente, et même à l'infection générale.

Dans toute intervention radiothérapique, le radiologiste doit être doublé d'un clinicien averti et, dans le moindre doute, il doit solliciter l'avis d'un confrère avant toute intervention. Appendicite ou salpingite suppurée sommeillant derrière un beau fibrome, prostates infectées, sanies fétides des cancers du col ou ulcérations de la peau d'aspect suspect, simples boutons d'acné à tête blanche, autant d'embûches qu'il suffit de connaître pour les dépister mais autant d'échecs pour des applications thérapeutiques qui ont fait leur preuve.

Infection latente. — Et puisque nous évoquons les dangers d'une application radiothérapique intempestive, qu'on nous permette de rappeler que dans tous les cancers bourgeonnants il y a une infection latente qu'il importe de soigner avant toute application de rayons X. Sans cette précaution, on risque une septicémie mortelle et on va vers un échec du traitement physique.

Par la destruction *in situ* et massive des globules blancs, par la suspension des réactions vitales dans les cellules même insensibles aux radiations, l'application est incontestablement favorable à l'infection. Voici, à titre d'exemple, deux observations résumées :

1° Une malade, atteinte d'un néo du col inopérable, se fait irradier. Nous lui conseillons une désinfection préalable à faire faire par un médecin traitant. Après les délais nécessaires, nous faisons l'irradiation en six jours. Quatre jours après la fin du traitement, douleurs violentes dans le petit bassin, infiltration des ligaments larges' vomissements, température 40°,5. Cet état alarmant a cédé à la glace en quinze jours. La malade n'avait pas fait exécuter la désinfection conseillée.

2° Dans notre service hospitalier, un malade nous est envoyé pour le traitement d'un épithélioma en chou-fleur de la plante du pied. Nous lui prescrivons une désinfection par bains et applications modificatrices. Ce malade se trouvant dans un service de médecine où ces soins sont difficiles, ils ne furent point faits. Trois jours après l'irradiation, phelgmon du triangle de Scarpa, septicémie généralisée, mort en trois jours. Les cultures du liquide céphalo-rachidien ont donné du streptocoque pur.

Effet de l'irradiation sur un fébricitant. — Il semble que ceci est une redite après ce que nous venons d'exposer, mais il ne faut jamais faire d'applications de rayons X à forte dose sur un fébricitant, pour la raison que nous diminuons sa force de résistance déjà fort ébranlée, et ensuite parce que si, avec des précautions excessives, on évite une aggravation de son état fébrile, les rayons X sont inopérants. Il ne faut pas perdre de vue, en effet, qu'une irradiation modifie profondément les échanges organiques. La désassimilation des débris cellulaires, la lymphopénie que nous avons décrite, les troubles de sécrétion glandulaire, autant de causes qui viendraient aggraver l'état d'un organisme profondément troublé.

Radiothérapie indirecte. — Dans quelques maladies infectieuses cependant les rayons X, ont été employés avec un succès qui peut paraître en contradiction avec ce que nous venons de dire. Tuberculose pulmonaire, coqueluche, fièvre typhoïde, pneumonie même ont été heureusement influencées par des irradiations très circonspectes. Les rayons Röntgen en effet sont trop souvent considérés uniquement comme un agent agent d'exérèse. Leur application à très faible dose provoque, par la destruction de quelques cellules pathologiques, de quelques lymphocytes, une autoprotéinothérapie qui ouvre un chapitre nouveau de thérapeutique physique sur lequel nous aurons à revenir ailleurs.

HEUREUX EFFETS DE LA D'ARSONVALISATION DIATHERMIQUE DANS LA COLIQUE NÉPHRÉTIQUE

(Auto-observation)

PAR

le Dr Gaston BOISSON
(de Pau).

On connaît les remarquables effets de la d'Arsonvalisation diathermique dans les diverses algies : l'action sédative et analgésiante des courants de haute fréquence est employée avec succès dans de nombreuses affections telles que les névralgies, les névrites, le zona, la gastralgie, le lumbago, etc.

J'ai eu l'idée d'utiliser cette action contre les souffrances épouvantables qui accompagnent la colique néphrétique, dans l'espoir que l'usage de la morphine et des autres calmants pourrait

être évité : les résultats obtenus ont confirmé la justesse de cette conception. C'est sur moi-même que j'ai appliqué la diathermie en pleine crise aiguë de coliques néphrétiques. De souche arthritique, j'avais eu auparavant plusieurs crises : le 10 mars 1930 je suis réveillé par la douleur caractéristique de la colique néphrétique ; une piqûre de Sédol n'amène qu'un apaisement factice et passager de la souffrance, les spasmes paroxystiques de l'uretère sont atroces.

J'ai alors recours à une séance de diathermie : une électrode dorso-lombaire et une large électrode abdominale en étain souple sont mises en place : l'intensité du courant est poussée progressivement jusqu'à 3 000 milliampères pour arriver ensuite à atteindre 4 000 milliampères. Les douleurs commencent à diminuer ; une dizaine de minutes après le début de la séance, je me sens déjà soulagé. Après une demi-heure de diathermie je suis ruisselant de sueur et j'ai l'impression d'être débarrassé de mon calcul, mais il n'en est rien, et trois heures après je me soumets à une deuxième séance de diathermie après laquelle j'élimine un petit calcul gros comme un grain de blé, mûriforme, dur et brunâtre, d'acide oxalique.

La diminution des souffrances et l'élimination relativement rapide du calcul sont certainement dues à l'action des oscillations électriques de haute fréquence : lors des crises précédentes, les douleurs avaient duré trente-six heures et les calculs n'avaient été évacués qu'après de laborieux efforts et dans d'extrêmes souffrances.

Une autre crise néphrétique me survint le 29 mai 1930 : le traitement diathermique fut immédiatement appliqué ; deux séances furent faites en suivant la même technique. Huit heures après le début de la crise, un petit calcul d'acide oxalique gros comme un grain de chanvre fut rejeté sans que j'aie ressenti les violentes douleurs habituelles.

J'ajouterai que pendant et après les séances de diathermie, j'ingérais des tisanes diurétiques que j'acceptais d'autant mieux que la transpiration abondante à laquelle j'étais soumis m'avait causé une grande soif.

De mon observation, plusieurs conclusions peuvent être tirées. Tout d'abord, le traitement diathermique abrège considérablement la durée de la crise néphrétique. Ce résultat est dû certainement à ce que les oscillations de haute fréquence traversant les reins et les uretères favorisent l'élimination des calculs.

En second lieu, les souffrances sont rendues bien moins intolérables, ce qui constitue pour le patient un avantage qu'il apprécie par-dessus tout. Cette action analgésiante de la d'Arsonvalisation diathermique est sans contredit bien préférable à celle qu'on obtient par des piqûres de morphine ou des autres médicaments qu'on oppose au symptôme douleur. D'autre part, l'effet soporifique et déprimant de ces drogues ne pourrait-il pas retarder l'évacuation du calcul en l'immobilisant dans l'uretère ? sa migration est au contraire favorisée par les courants de haute fréquence, qui n'ont pas les inconvénients de la morphine. Ces courants déterminent dans les organes traversés une active hyperémie accompagnée d'une vaso-dilatation intense, ce qui ne peut évidemment qu'être très favorable à la migration et à l'élimination des calculs. Mais l'action si puissante de ces courants contre le symptôme douleur doit, selon l'enseignement du professeur Bordier (1), trouver son explication dans l'échauffement diathermique des tissus et aussi dans les phénomènes électriques résultant du grand nombre d'alternances par seconde des courants de diathermie.

Un autre point important à envisager, quoiqu'il paraisse *a priori* secondaire, c'est l'énorme transpiration qu'amène la d'Arsonvalisation diathermique. La forte intensité de 4 000 milliampères s'accompagne d'une très grande production de sueur dont le rôle désintoxiquant vient au secours d'une fonction rénale déficiente et gênée.

Il y a peut-être lieu de se demander si le traitement diathermique n'aurait pas l'inconvénient, dans le cas d'un gros calcul, de produire son enclavement en plein uretère et par conséquent de déterminer une crise d'anurie avec ses conséquences graves? Je répondrai qu'un gros calcul peut s'immobiliser spontanément, et ce n'est pas en tout cas les piqûres de morphine qui s'opposeraient à cet enclavement.

La diathermie nous paraît donc indiquée dans tous les cas ; elle constitue un traitement dont l'action sédative et éliminatrice est de premier ordre (2).

(1) Diathermie et diathermothérapie. J.-B. Baillière, Paris.

(2) « La diathermie a été employée aussi par le Dr Derrier dans les coliques néphrétiques, ainsi que cela ressort d'une communication faite le 24 juillet 1930 à la Société française d'électrothérapie et de radiologie. »

UN CAS D'EMPHYSÈME ÉTENDU DU TISSU CELLULAIRE POST-PNEUMOTHORACIQUE

PAR

le Dr Paul LAMOTHE

L'emphysème sous-cutané localisé, superficiel ou profond au cours du pneumothorax artificiel, d'une résolution rapide habituelle, ne figure que parmi les accidents mineurs consécutifs à la première exploration manométrique de la plèvre.

Cet emphysème peut devenir cependant une véritable complication de la collapsothérapie par l'envahissement gazeux progressif du tissu cellulaire et peut aboutir parfois à l'emphysème médiastinal et à la compression glottique.

L'observation suivante appartient aux cas, assez rares, de gravité moyenne :

M. T..., trente-trois ans, tailleur d'habits, entre dans le service du professeur Portmann, le 8 octobre 1930, pour laryngite tuberculeuse infiltro-œdémateuse. Ses père et mère sont morts à soixante-huit et cinquante-quatre ans, tous deux d'hémorragie cérébrale. Marié, il est père d'un enfant de huit ans en bonne santé.

Le début apparent de la maladie actuelle remonte à décembre 1927. Atteint de congestion pulmonaire, le malade s'alite quinze jours pour reprendre un mois plus tard son travail. Depuis, il tousse et crache et durant l'hiver reste enroué. Il y a un mois, il perd l'appétit, maigrit, a de la fièvre et, quelques jours avant son entrée à l'hôpital, il est pris d'une hémoptysie assez importante.

Au point de vue clinique, il s'agit d'une tuberculose pulmonaire ambolatérale ulcerée à gauche, d'une forme infectante et moyennement évolutive. La température est de 37°-38°,8 ; l'état général précaire.

Le 26 novembre 1930, nous essayons de créer le pneumothorax artificiel. Deux explorations manométriques faites sur la ligne axillaire gauche dans sa partie haute ne permettent pas de trouver de plan pleural libre. Nous n'éprouvons aucune résistance à faire pénétrer le trocart. Une troisième exploration, douloureuse cette fois, à la face postérieure de l'hémithorax gauche dans sa partie moyenne, donne des oscillations faibles, en pression positive. Aucune insufflation d'air n'est pratiquée. Nous renonçons à toute autre tentative.

Le lendemain un emphysème sous-cutané de la face antérieure de l'hémithorax, de la région cervicale et de l'hémiface gauches s'est installé. La température a baissé d'un degré.

Le 1er décembre, l'emphysème a envahi le tissu cellulaire de la face dans sa totalité, la région cervicale entière (cou proconsulaire), les faces antérieure et postérieure du thorax, les deux membres supérieurs jusqu'aux poignets ; en somme, *toute la moitié supérieure du corps.* Pas de gêne respiratoire. A chaque effort de toux la face s'enfle davantage et devient monstrueuse, entraînant avec le gonflement des paupières leur fermeture presque complète, si bien que le malade, pour se libérer de cette incommodité, recourt à un massage de la peau qui fait descendre les bulles gazeuses vers les parties inférieures, vers le cou.

Le 6 décembre, l'emphysème a en partie disparu à la face du côté droit et au membre supérieur du même côté. Ailleurs, il persiste avec la même étendue.

Les jours suivants, la régression s'accentue, mais il demeure longtemps encore un matelas d'air au niveau de l'hémithorax gauche et du membre supérieur gauche, siège de crépitations gazeuses.

Ce n'est que le 17 décembre que toute trace d'emphysème s'en est allée. Les signes stéthoscopiques sont les mêmes ; la fièvre a repris ; l'état général est stationnaire.

Ainsi la simple exploration de la plèvre faite avec un trocart de diamètre normal a entraîné un emphysème du tissu cellulaire étendu. D'où vient cet air? Il est hors de doute qu'il n'est pas d'origine extérieure, aucune insufflation n'ayant été faite durant les recherches d'un plan pleural libre. Il s'agit bien de l'air des alvéoles pulmonaires dont les malades se sont soufflés eux-mêmes, air qui passe à travers la brèche du tissu pleuro-pulmonaire au cours des mouvements respiratoires. Tant que la brèche reste ouverte, et la toux par sa fréquence en retarde l'occlusion, des bulles gazeuses s'infiltrent sans cesse dans les mailles du tissu conjonctif, d'une distension si facile.

L'emphysème peut se localiser aux alentours immédiats du point de ponction, c'est le cas le plus habituel, et la résoption en est rapide. D'autres fois, plus rarement, il s'étend largement, envahit cou, face, membres supérieurs, toute la moitié supérieure du corps, comme notre observation en est un exemple, et sa résolution est des plus lente. Enfin, mais le cas est exceptionnel, l'emphysème peut se généraliser et provoque l'asphyxie par emphysème médiastinal et compression glottique.

Cette dernière éventualité, rarissime, dont il y a trois ans nous avions rapporté un cas (1), le second qui, à notre connaissance, ait été publié après celui de Colbert (*Gaz. méd. du Centre*, avril 1927), doit inciter à la prudence en matière de collapsothérapie.

Y a-t-il un moyen de prévoir cette complication? Avant toute manœuvre opératoire, malgré les examens cliniques et radiographiques répétés, rien ne peut faire soupçonner qu'on aura affaire à une plèvre dure, épaissie, à une symphyse pleurale.

Sans doute, cherchera-t-on, dans les tentatives

(1) H. Secousse, J. Caussimon et P. Lamothe, L'emphysème du tissu cellulaire, complication du pneumothorax artificiel (*Arch. méd.-chir. de l'appareil respiratoire*, t. III, n° 1, 1928).

de création du pneumothorax artificiel, à limiter la profondeur de son exploration, à comprimer l'orifice de ponction, mais, lorsque l'emphysème progressif s'est installé, on ne pourra que favoriser l'évacuation de l'air par des aiguilles mises à demeure à la manière des tubes de Southey.

Pour conclure, nous reprendrons la classification que nous avions précédemment proposée, en en modifiant très légèrement le détail :

1° Les emphysèmes du tissu cellulaire causés par une erreur de technique et dus à l'injection de gaz ailleurs que dans la cavité pleurale ;

2° Ceux dus au reflux du gaz injecté dans la plèvre sous forte pression et utilisant l'orifice de ponction.

Ces deux variétés sont toujours bénignes ;

3° Les emphysèmes du tissu cellulaire dus non à l'injection du gaz mais à une blessure du poumon par la seule ponction à travers une plèvre ayant perdu sa souplesse. Cette variété, où entrent les formes localisées, de moyenne étendue, et généralisées, est souvent grave, parfois mortelle ;

4° Les emphysèmes du tissu cellulaire du côté opposé au pneumothorax, par rupture alvéolaire sous l'effort de distension vicariante du poumon sain.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Une chambre nouvelle pour examens microscopiques et ses applications pratiques.

M. Fiorentino (*Diagnostica e tecnica di Laboratorio*, 25 octobre 1930) présente une cellule du type de la cellule de Bürker, mais à grande superficie formée de 16 carrés de 25 centimètres de côté et d'un dixième de millimètre de hauteur. Cette chambre peut être particulièrement utile pour l'examen du liquide céphalo-rachidien; l'auteur pratique cet examen en ajoutant à 10 volumes de liquide un volume d'une solution acétique de violet de méthyle ; en cas de présence de sang, il numère aussi les érythrocytes colorés à l'éosine orange, puis déduit du chiffre total des leucocytes celui des leucocytes du sang évalué en moyenne à 1/700e de celui des érythrocytes. La cellule peut servir encore à la numération absolue des éosinophiles du sang colorés par des substances appropriées. Enfin l'auteur insiste sur les précieux renseignements qu'elle peut fournir pour l'examen cytologique des urines ; on peut en effet en numérer les éléments cellulaires, les hématies, les cylindres, après concentration à un taux convenable. Jean Lereboullet.

Anémies hémolytiques.

Dans un très important mémoire, G. Cassano (*Archivio di pathologia e clinica medica*, novembre 1930) rapporte 12 observations d'anémies hémolytiques et étudie les nombreux symptômes de l'hyperhémolyse pathologique. Le facteur hémolytique, dit-il, n'est que le commun dénominateur de nombreuses affections ; le groupe des anémies hémolytiques comprend en effet, à côté des ictères hémolytiques, certaines hépatites hypertrophiques avec splénomégalie, la maladie de Banti et les syndromes bantiens, l'anémie splénique, l'anémie pernicieuse du type Strümpell-Bignani et même l'anémie pernicieuse progressive du type Biermer-Eichorst. Dans ce groupe, le terrain et les caractères de l'hyperhémolyse permettent de mettre d'abord à part l'anémie pernicieuse du type Biermer ; dans cette affection en effet, c'est à une lésion primitivement médullaire qu'on doit attribuer la destruction excessive des globules ; l'inefficacité habituelle de la splénectomie est en faveur de cette conception ; l'anémie pernicieuse et la myélose globale forment ainsi un premier groupe d'anémies myélotoxiques, par opposition avec les anémies spléno-hémolytiques. Un second groupe comprend la maladie de Banti et l'anémie splénique dans lesquelles il faut invoquer une inhibition des activités érythropoiétiques de la rate. Enfin existent des formes combinées telles que l'anémie pernicieuse splénomégalique du type Strümpell, l'hépatite hypertrophique avec splénomégalie, les anémies hémolytiques congénitales ou acquises avec hémogénie ; dans ces formes, en effet, au syndrome splénohémolytique s'ajoute une réaction métaplastique de la moelle. Entre tous ces syndromes existent des affinités étiopathogéniques ; il faut laisser une place importante aux activités anormales du système réticulo-hystiocytaire splénique et extrasplénique, activités liées à des facteurs de débilité constitutionnelle ; mais le facteur fondamental est la constitution hémolytique commune, tare constitutionnelle plus ou moins prononcée qui peut s'accompagner, non seulement de conformations vicieuses ou de difformités congénitales, mais encore d'autres tares qui s'extériorisent par la réaction mégaloblastique, l'hépatite hypertrophique ou l'hémogénie.

Jean Lereboullet.

La fonction hépatique dans les syndromes striés dus à l'intoxication professionnelle par le sulfure de carbone.

Reprenant la conception adoptée par de nombreux auteurs sur les rapports apparents qui existent entre le foie et le corps strié, A. Gianotti (*Il Morgagni*, 16 novembre 1930) a recherché, chez des individus atteints d'intoxication chronique par le sulfure de carbone et présentant des syndromes striés indiscutables, s'il existait des altérations fonctionnelles du foie et quels pouvaient être les rapports qui existent entre les deux organes. Il a trouvé une augmentation constante de la bilirubinémie et des troubles de l'hyperglycémie expérimentale. Il rapporte de telles altérations fonctionnelles à la fois à l'action toxique du sulfure de carbone sur la cellule hépatique qui expliquerait la bilirubinémie et à des lésions des centres végétatifs hypothalamiques qui président aux complexes neuro-hormoniques régulateurs de la glycogenèse; ces altérations coexisteraient avec les altérations des corps striés, comme cela s'observe dans le parkinsonisme post-encéphalitique.

Jean Lereboullet.

Le traitement insulinique dans les états d'amaigrissement consécutifs à la cholécystite calculeuse.

On connaît bien maintenant l'action eutrophique remarquable de l'insuline. D. CECCARELLI (*Il Policlinico, Sez. pratica*, 17 novembre 1930) rapporte à ce sujet l'intéressante observation d'un jeune homme de treize ans atteint de cholécystite calculeuse avec accès fébriles et amaigrissement considérable (de 60 à 40 kilogrammes); le taux glycémique était normal (0,98 p. 1 000). L'auteur, attribuant cet état d'amaigrissement à une pancréatite chronique, a institué un traitement insulinique à la dose de 20 unités par jour en deux fois ; les résultats furent surprenants ; le poids, stationnaire les cinq premiers jours du traitement, passait de 40 kilogrammes à 44 kilogrammes le dixième jour ; un arrêt de la thérapeutique insulinique du dixième au dix-septième jour provoquait une chute de poids à 42 kilogrammes ; avec la reprise du traitement, on constatait une ascension rapide et progressive à 49 kilogrammes le vingt-cinquième jour, et 55 kilogrammes le quarante-sixième jour, date de la cessation du traitement. Le poids, d'ailleurs, continuait son augmentation et atteignait $57^{kg},800$ un mois après la cessation du traitement. Ce résultat s'était maintenu trois mois plus tard. L'auteur montre la rapidité de cette augmentation de poids qui atteignit 15 kilogrammes en un mois et demi.

JEAN LEREBOULLET.

Traitement des suppurations pulmonaires non tuberculeuses, des abcès du poumon et des bronchectasies.

Jetant un regard d'ensemble sur les diverses méthodes thérapeutiques utilisées en cas d'infection pulmonaire, J. ALEXANDER et W.-W. BURKINGHAM (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 15 novembre 1930), considèrent les suppurations pulmonaires comme une complication assez fréquente des opérations chirurgicales, de la pneumonie et des infections buccales ou sinusales ; aussi, au début, le traitement sera-t-il avant tout un traitement médical et un traitement étiologique (extraction de corps étrangers bronchiques, drainage d'un empyème, traitement des sinusites et des infections buccales). L'évacuation des sécrétions a une importance capitale : la toux, les inhalations d'acide carbonique et surtout le drainage postural l'aideront ; si ces mesures échouent, l'aspiration bronchoscopique pourra donner d'excellents résultats. On pourra aussi, dans certains cas, faire bénéficier le malade de l'interruption temporaire du nerf phrénique du côté malade ou, en cas de présence de spirochètes dans l'expectoration, d'un traitement arsenical.

Au stade d'abcès confirmé, il ne faudra pas trop se hâter d'intervenir, car dans 30 p. 100 des cas les méthodes précédentes, et en particulier le drainage bronchoscopique ou la phrénicotomie temporaire suffisent et permettent de guérir le malade en six à dix semaines. Le pneumothorax artificiel, malgré quelques beaux succès, semble plus dangereux qu'utile. La pneumolyse extrapleurale préconisée par plusieurs auteurs peut être utile en cas d'hémoptysies importantes. Enfin, au bout de six à dix semaines, en cas d'échec du traitement, il faudra drainer l'abcès sous anesthésie locale ; la voie axillaire est la meilleure pour le lobe supérieur, la voie postérieure ou postéro-latérale pour le lobe inférieur ; le grand danger est l'empyème ; aussi n'ouvrira-t-on l'abcès qu'après avoir réséqué la plèvre pariétale et s'être assuré que les lèvres de la plaie pleurale sont symphysées ; si cette symphyse n'est pas complète, il faudra l'attendre en mettant un simple pansement ; il vaut mieux s'abstenir de drainer avec un tube de caoutchouc qui pourrait provoquer des hémorragies ; on tamponnera la poche avec de la gaze humide recouverte d'huile de vaseline (pour obturer les extrémités bronchiques) ; il ne faudra traiter les fistules broncho-cutanées qu'après disparition de toute suppuration. La thoracoplastie n'est indiquée que dans quelques formes chroniques. Certains abcès multiples localisés à un lobe sont justiciables de la lobectomie.

En cas de dilatation des bronches, on commencera par la bronchoscopie, qui permettra souvent de lever un obstacle (corps étrangers, tumeurs bénignes) et de drainer les bronches. En cas de dilatation unilatérale, surtout du lobe inférieur, la phrénicectomie est une excellente opération, ainsi qu'en témoigne un cas que rapportent les auteurs. Le pneumothorax est bien rarement indiqué, sauf peut-être dans quelques cas tout au début. La thoracoplastie a ses indications, mais le risque opératoire est ici beaucoup plus grand que dans la tuberculose. Enfin la lobectomie, malgré sa gravité, a de très beaux succès à son actif et peut guérir définitivement de véritables infirmes ; les auteurs ont employé chez 10 malades (dont 2 de moins de cinq ans) cette méthode et apportent, en particulier, un beau résultat de lobectomie totale inférieure gauche.

JEAN LEREBOULLET.

Diagnostic radiologique de l'ascaridiose.

Pour V.-W. ARCHER et CH.-H. PETERSON (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 13 décembre 1930), on peut presque toujours faire le diagnostic radiologique de l'ascaridiose. Ses observations ont porté sur 59 enfants et 4 adultes avec un total de 58 résultats positifs. Sitôt après l'ingestion de bouillie barytée, on observe un défaut de remplissage cylindrique dans le jéjunum ; plus tard, on observe une ombre en corde représentant le canal intestinal du parasite rempli de baryum. Cette méthode peut être positive dans des cas où l'on ne peut déceler les œufs de parasite dans les selles et permettre ainsi un diagnostic. Des radiographies très démonstratives appuient les dires de l'auteur.

JEAN LEREBOULLET.

Un réactif pour déceler les champignons dans les squames cutanées et les cheveux.

TH. CORNBLETT (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 6 décembre 1930) emploie pour le traitement des squames cutanées et des cheveux, en vue d'y déceler des éléments mycosiques, un réactif qui lui donne de meilleurs résultats que la potasse habituellement employée. Ce réactif, à base de sulfite de soude, est préparé de la façon suivante : dissolution dans quelques gouttes d'eau de cristaux de sulfite de soude ; mélange à parties égales de cette solution et d'alcool à 95° ; addition d'eau distillée jusqu'à dissolution du précipité ; conserver la solution en flacons bouchés à la paraffine. Après une minute ou deux de contact du produit à examiner avec ce réactif, on recouvre le tout d'une lamelle ; l'examen de la préparation peut être pratiqué au bout de cinq à dix minutes.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

CRISES BILIO-VÉSICULAIRES ET TABÈS (1)

PAR

le Pr Paul CARNOT

Professeur de clinique médicale à l'Hôtel-Dieu.
Membre de l'Académie de médecine.

Nous venons d'observer, en l'espace de quelques mois, cinq malades atteints de crises douloureuses de l'hypocondre droit, avec abondants vomissements bilieux, qui paraissaient atteints de coliques hépatiques : pourtant il existait, chez eux, de petits signes, non douteux, de tabes. De ce fait, le diagnostic devenait délicat : car, si les crises de coliques hépatiques ressemblent parfois étrangement aux crises viscérales du tabès, inversement il existe des crises tabétiques à type bilio-vésiculaire, peu individualisées jusqu'ici, en tout cas plus rares que les crises gastriques, mais dont, cependant, nos cinq cas personnels montrent la relative fréquence.

Par là même se pose une question importante de diagnostic clinique et de thérapeutique, d'autant plus complexe que, nous le verrons, certains cas sont mixtes, tabéto-lithiasiques, comme il est aussi d'autres cas mixtes, tabéto-ulcéreux, la lésion vésiculaire ou gastrique donnant au tabès une orientation viscéro-sympathique.

Élargissant le débat, nous aurons à nous demander pourquoi les algies de l'ulcus ou de la lithiase ont parfois une physionomie si voisine des crises tabétiques, comme s'il s'agissait, dans l'un et l'autre cas, d'algies sympathiques, qu'elles soient liées à une irritation réflexe périphérique transmise aux centres sympathiques, ou au contraire à une lésion des plexus, des rami communicantes, des ganglions rachidiens et, surtout, des segments médullaires viscéraux, projetée périphériquement.

Nous verrons, que dans les coliques hépatiques comme dans les crises vésiculo-biliaires du tabès, les injections paravertébrales d'anesthésiques au niveau de D_9, D_{10} et D_{11} suppriment temporairement les algies bilio-vésiculaires et, par là même, permettent de les localiser un peu plus bas que les algies gastriques : ceci achève topographiquement la différenciation, dans le tabès, des crises gastriques bien connues et des crises bilio-vésiculaires, beaucoup moins connues, que nous avons en vue dans cette leçon.

***

La première malade que nous présentons est une infirmière de trente-six ans, entrée à la Clinique pour des crises répétées de vomissements bilieux.

Elle a été, antérieurement, hystérectomisée pour fibrome et présente, de plus, un rein flottant qui donne lieu à de petites algies de type néphrétique ; mais l'histoire qui la fait entrer dans le service est tout autre. En effet, il y a deux ans, en pleine nuit, elle a eu brusquement une *première crise viscérale* : vomissements incessants, pénibles par les efforts d'expulsion plutôt que vraiment douloureux ; vertiges tels que la malade a perdu connaissance, mais sans mouvements convulsifs et sans morsure de langue ; céphalée très intense ; asthénie extrême l'immobilisant complètement.

Or, le lendemain, tout avait disparu et cette infirmière reprenait son service comme à l'habitude.

Un an après, *deuxième crise analogue à la première*, survenue au milieu de la nuit, précédée d'une sensation de faim violente assez anormale ; puis vertiges, céphalée et, surtout, vomissements abondants, répétés, très riches en bile. Asthénie extrême. Ici encore, disparition brusque de tous les phénomènes et retour à l'état normal dès le lendemain.

Quelques mois après, *troisième crise*, débutant encore brusquement par des vertiges, alors que la malade était encore couchée : elle se sentait attirée à gauche ; les objets semblaient tourner de droite à gauche ; nausées intenses, n'allant pas jusqu'au vomissement. Puis disparition brusque de la crise.

Enfin, ces jours derniers, *quatrième crise*, ayant provoqué l'hospitalisation : les vertiges ont été plus intenses encore que les autres fois ; les vomissements ont été bilieux, abondants et se sont répétés quatre fois dans la première journée. Le lendemain, à l'examen clinique, on recherche d'emblée des signes de lithiase biliaire : mais le point vésiculaire n'est pas nettement douloureux. Les vomissements bilieux continuent, abondants, entraînant de la déshydratation et une asthénie extrême. L'examen radiologique montre au Dr Lagarenne une deuxième portion du duodénum accolée à l'ombre vésiculaire, saillante, un peu douloureuse, irrégulière à droite au contact de la vésicule : pas de calculs apparents ; on conclut à une probabilité d'adhérences duodéno-vésiculaires, mais sans preuves évidentes. Le tubage duodénal ramène, d'autre part, une bile claire, sans calculins ; l'épreuve de Melzer-Lion donne les trois biles A, B, C, normales.

Or, l'attention fut, par ailleurs, attirée sur quelques signes inquiétants de tabès : tout d'abord, hypotonie musculaire extrême, qui nous

(1) Leçon du 6 décembre 1930 à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

avait frappé lors de l'asthénie de la crise et qui a persisté après elle ; le talon touche facilement les fesses ; les jambes se replient jusque sur la poitrine ; la tête se place sans difficulté entre les deux genoux... Les réflexes rotuliens et achilléens sont presque entièrement abolis. Il y a enfin un signe d'Argyll-Robertson bilatéral, sans lésions du fond de l'œil. D'autre part, la malade a eu quelques douleurs en éclair dans les membres inférieurs ; elle a, parfois, de la gêne à la miction ; enfin, il y a les vertiges, intenses, prédominants, que n'accompagne, au dire du spécialiste, aucune lésion de l'oreille.

La ponction lombaire a montré un Bordet-Wassermann positif total du liquide céphalo-rachidien (réaction négative dans le sang) ; il y a 0gr,55 d'albumine et 85 éléments blancs. Il s'agit donc de tabes, sans calculs vésiculaires évidents. Les crises biliaires, avec grands flux bilieux, semblent devoir être rattachées au tabès.

La deuxième malade, que nous présentons également, est, actuellement encore, salle Sainte-Madeleine pour un syndrome vésiculaire plus net : néanmoins, nous hésitons encore à la faire opérer parce qu'elle présente de petits signes de tabes.

Il s'agit d'une femme de quarante-sept ans qui, depuis dix-huit mois, a de l'anorexie et qui maigrit, peut-être du fait d'un régime volontairement réduit.

Il y a douze mois, elle a eu une *première crise*: vomissements, subits, spontanés, d'abord alimentaires, puis fortement acides et enfin très abondamment bilieux : ces vomissements étaient presque continuels et il en est résulté une déshydratation intense ; pas de douleurs ; asthénie extrême. La crise a disparu subitement, comme elle est venue ; immédiatement, après, cette femme, ayant très faim, s'est mise à manger immodérément, et a fort bien digéré ce repas.

Quatre crises semblables ont éclaté en six mois, de durée et d'intensité croissantes.

Parfois, douleurs en éclair, traversant transversalement l'abdomen, avec irradiations à l'épaule droite.

Les crises s'accompagnent généralement de vertiges. Parallèlement, le caractère change, devient irritable ; besoin incessant de mouvement. A la fin d'octobre dernier, après *deux nouvelles crises* en vingt jours, la malade, inquiète, entre à l'Hôtel-Dieu, où nous avons pu assister, le 21 novembre, à une *septième crise*: brutalement, vomissements bilieux incoercibles, abondants, durant les journées du lundi et du mardi, puis cessant brusquement ; asthénie marquée ; simultanément, rétention d'urine, nécessitant un sondage. Le foie déborde les fausses côtes d'un travers de doigt; signe de Gilbert-Murphy, au moins en période de crise.

A l'examen radioscopique, le Dr Lagarenne trouve un D_2 dévié à droite, accolé à la vésicule biliaire ; le bulbe lui-même est incliné à droite vers la vésicule ; la paroi supérieure du bulbe et du *genu superius* est irrégulière, mais se dilate bien. La vésicule est bien injectée, visible après tétra-iode, non déformée. Le diagnostic radiologique conclut ferme à une *périduodénite d'origine vésiculaire*.

Or, ici encore, on trouve des signes de tabès. Il y a une inégalité pupillaire importante : la pupille droite est dilatée, la gauche est en myosis. Il y a un signe d'Argyll-Robertson Pas d'abolition des réflexes rotuliens, mais réflexes achilléens très faibles à droite. Le Bordet-Wassermann du sang est positif.

Nous n'avons pas encore fait de ponction lombaire : celle-ci décidera de notre ligne de conduite au point de vue opératoire. En tous cas, nous commencerons par un traitement spécifique dirigé contre le tabes.

Une ancienne malade, suivie salle Sainte-Jeanne avant les vacances, avait, elle aussi, des crises bilieuses, d'un diagnostic délicat en raison de certains symptômes tabétiques Il s'agit d'une femme de trente-quatre ans, ayant eu brusquement une *première crise*, avec douleurs au creux épigastrique et à l'hypocondre droit. Un mois et demi après, *nouvelle crise* nécessitant son admission dans notre service, et à laquelle nous avons assisté. Nous y notons les caractères habituels :

1° *Début brusque*, en période de calme ;

2° *Douleurs* au creux épigastrique, au rebord costal droit, irradiant à l'épaule droite, d'une intensité considérable, telle que la malade restait courbée en deux pour détendre sa paroi ;

3° *Vomissements*, surtout *bilieux*, calmant mal les douleurs ;

4° *Constipation* ;

5° *Terminaison brusque et complète* de la crise avec retour intégral à l'état antérieur.

Cette crise dût être traitée par les injections de morphine.

Quelques jours auparavant, la malade avait eu du *subictère* et de la *décoloration des matières*.

Antérieurement, elle avait présenté trois jaunisses, dont une à treize ans, l'autre quelques années après ; la troisième à l'occasion d'une grossesse. Chaque fois, le subictère a cessé complètement ainsi que la douleur vésiculaire ; foie non augmenté. Pas de signes radiolo-

giques d'adhérences vésiculaires ni de calculs ; vésicule opaque, donc perméable, après ingestion de tétra-iode.

Par contre, signes manifestes de tabès : légère inégalité pupillaire ; pupille droite ne réagissant pas à la lumière ; réflexes achilléens abolis, les rotuliens étant conservés ;

réaction de Bordet-Wassermann négative dans le sang.

La malade, se trouvant brusquement guérie, est partie, malgré nos instances, dès la fin de sa crise, sans attendre la ponction lombaire. Mais elle doit revenir à sa prochaine crise, et, peut-être une exploration rachidienne nous fixera-t-elle définitivement. sur la part réciproque du tabès et de la lithiase dans l'origine des crises biliaires.

Notre quatrième malade est entrée le 27 mai 1930, salle Sainte-Jeanne, pour des crises douloureuses de l'hypocondre droit.

Le début remonte au mois de septembre 1929 : à cette époque, *première crise* ayant débuté brusquement, ayant duré huit jours, ayant cessé brusquement.

Pendant la crise, *douleurs violentes au creux épigastrique et à l'hypocondre droit,* avec irradiations au côté droit, au dos, à l'épaule droite : l'intensité des douleurs obligea à une injection de morphine.

Vomissements alimentaires, puis aqueux, très abondants, suivant toute ingestion d'aliments ou de boissons, ne calmant pas la douleur.

Constipation marquée pendant la crise.

Atonie et asthénie extrêmes.

Cette première crise, étiquetée colique hépatique, fut soignée à la Charité. Elle se termina brusquement. L'état de la malade redevint aussitôt excellent et elle reprit son travail.

En février 1930, la malade était à nouveau à la Charité où on l'avait opérée d'un fibrome, lorsque, vingt et un jours après l'opération, elle eut un brusque début de crise, avec douleurs, vomissements bilieux, asthénie : on la passa en médecine avec le diagnostic de colique hépatique.

Depuis, à peu près tous les mois, *nouvelles crises* douloureuses, avec début et fin brusques, avec vomissements bilieux, avec asthénie. Jamais d'ictère, ni de décoloration des matières.

Quand la malade entra dans notre service, ses *crises* étaient devenues *subintrantes.* Elles s'accompagnaient d'état subfébrile à 38°,5 au moment des paroxysmes douloureux. Amaigrissement atteignant 16 kilogrammes depuis six mois.

A l'examen clinique, point douloureux à l'hypocondre droit : point vésiculaire ; signe de Gilbert-Murphy ; pression du phrénique douloureuse, à droite seulement.

A l'examen radiographique, vésicule biliaire saillante, sensible. Bulbe et D_2 paraissant adhérer à la vésicule, formant un coude à droite.

On conclut, cette fois encore, à un syndrome vésiculaire.

Cependant, on note plusieurs signes de syphilis nerveuse :

1° La malade a eu la syphilis il y a douze ans, avec une roséole traitée par douze piqûres d'huile grise.

2° La pupille gauche réagit à peine à la lumière.

3° Le Wassermann est faiblement positif dans le sang le 26 mai, mais négatif le 7 juillet.

Par contre, le liquide céphalo-rachidien a donné un Wassermann négatif sans éléments cellulaires.

Bien qu'il s'agisse très vraisemblablement d'une vésicule calculeuse, l'intrication de phénomènes tabétiques, assez frustes d'ailleurs, accroît les difficultés du diagnostic.

Enfin un homme, que nous avons suivi en 1929 salle Saint-Charles, avait, lui aussi, un syndrome mixte, tabéto-vésiculaire. Ses crises douloureuses occupaient surtout la région sous-hépatique et s'accompagnaient de flux bilieux ; mais il y avait, ici encore, un double signe d'A. Robertson, de l'inégalité pupillaire, l'abolition des réflexes rotuliens et un début d'ataxie.

***

Nos cinq malades, avec leurs doubles syndromes biliaires et tabétiques faisant penser tantôt à une lithiase, tantôt à un tabès, ont tous été observés, en un an, dans un seul service, ce qui montre la fréquence de pareils cas, sur lesquels, cependant, l'attention n'a guère été attirée jusqu'ici.

Comparons donc entre elles les caractéristiques, assez voisines, des *crises viscérales du tabes,* et des algies digestives ou biliaires.

Les *crises viscérales du tabès* que l'on a parfois observées, (mais beaucoup plus rarement), dans la paralysie générale, la syringomyélie ou la sclérose en plaques ont, le plus souvent, une physionomie gastrique. D'après les statistiques de Pierre Marie et Foix, chez les femmes tout au moins, les deux tiers des tabétiques ont des crises gastriques, les autres crises viscérales réunies ne représentant guère que les 8 centièmes.

On sait que c'est Graves qui les a, le premier,

décrites en 1842, avant même que l'ataxie locomotrice n'ait été individualisée par Duchenne de Boulogne. Le malade de Graves eut, pendant quatre ans des crises douloureuses avec vomissements, au cours d'une affection nerveuse : par la suite, il eut des troubles moteurs accentués, avec douleurs fulgurantes. Il ne manque donc à cette description que l'étiquette de tabes, qu'on peut lui appliquer rétrospectivement.

Il en est de même pour les cas de Romberg (1851), de Sir Gull en 1859. Mais, à partir de 1858, Duchenne de Boulogne a décrit l'ataxie locomotrice, et, quelques années plus tard, en 1864, il fait allusion aux troubles gastriques « qu'on peut voir, quelquefois, sans cause, dans le cours de la maladie ».

Puis, ce furent les travaux de Topinard (1864), la thèse de Delamarre sous la direction de M. Raynaud, et, surtout, les classiques descriptions cliniques de Charcot et d'Alfred Fournier.

D'emblée, ces crises s'individualisent par la *brusquerie du début* et de la *terminaison*.

L'*intensité des douleurs* est parfois si vive qu' « elles dépassent tout ce que l'être humain peut supporter en souffrance » (Pierre Marie), lancinantes, térébrantes, en ceinture, en étau ou au fer rouge, avec irradiations à l'abdomen, aux aînes (Charcot), aux bras, au cou.

Alfred Fournier, déjà, *compare la crise tabétique à la colique néphrétique ou hépatique* « dont elle rappelle l'intensité, les conséquences, la réaction générale ». Les *vomissements* sont, souvent, un signe isolé : « accès d'intolérance gastrique », d'emblée, d'une violence extrême, avec rejet d'aliments, de matières muqueuses, glaireuses, teintées de bile, parfois de sang : la quantité de liquide rejeté est souvent énorme, allant jusqu'à 3 et 4 litres d'après A. Fournier, à 12 litres en vingt-quatre heures dans un cas de Puttman. Mais, parfois, le vomissement se fait « à sec » (Fournier). Parfois (à la fin de la crise surtout) apparaissent de vraies *hématémèses* : ce sont les « crises noires » de Charcot. Nous en avons, avec Mlle Bruyère, rapporté un exemple frappant où les hématémèses étaient abondantes et répétées les deuxième ou troisième journées de crise seulement : la crise débutait par un hoquet, qui durait sans interruption plusieurs jours. L'intolérance gastrique était absolue, même vis-à-vis d'une simple gorgée d'eau.

Un autre symptôme capital de la crise viscérale est l'*asthénie extrême*, comparée par Pierre Marie à celle du mal de mer, telle que le malade, geignant et dolent, est incapable de se déplacer et reste affalé dans son lit : parfois, comme dans notre cas avec Mlle Bruyère, il y a de véritables bouffées délirantes, durant autant que la crise et disparaissant avec elle.

On trouve souvent une respiration anxieuse, de la tachycardie (Charcot), plus rarement de la bradycardie (Rosenthal).

Simultanément, hyperesthésie cutanée segmentaire, telle qu'un malade de Marie et Parturier ne pouvait supporter le contact superficiel des draps, alors qu'on pouvait comprimer fortement l'abdomen sans éveiller la douleur (comme dans la colique saturnine). D'autres fois, *anesthésie* de la quatrième à la neuvième dorsale, en bandes transversales et s'étendant parfois vers les bras. Exagération des réflexes abdominaux 4 fois sur 8.

Cette crise dure parfois quelques heures, un jour, plus souvent plusieurs jours, parfois même quelques semaines. Puis elle se termine brusquement et le malade éprouve un bien-être général. Tel le malade initial de Graves qui, « après avoir souffert nuit et jour pendant une periode de plusieurs jours, s'écriait tout à coup : « Maintenant, cela va bien ! »

Pareille description, classique, de la crise gastrique du tabes comporte plusieurs variantes :

Forme gastralgique, où les douleurs prédominent à l'estomac, avec « coliques sèches » ;

Forme vomitive, sans douleurs, mais avec vomissements aqueux, acides, bilieux ;

Forme flatulente, rare, décrite par Fournier, avec éructations bruyantes, explosives, convulsives ;

Forme boulimique (Jacquinot), avec faim impérieuse, qui doit être immédiatement satisfaite (une de nos malades avait ce symptôme) ;

Forme hémorragique, les (*crises noires* de Charcot), où l'on craint toujours un ulcus avec ses conséquences. En fait, on sait, par divers cas (par ceux de Babinski et Enriquez notamment), que les ulcères sont capables de provoquer des crises très voisines des crises tabétiques. Mais on sait, par d'autres cas, qu'il y a parfois coexistence d'une crise tabétique et d'un ulcus : H. Bénard et Dumont en ont observé, récemment, un beau cas à la Clinique de l'Hôtel-Dieu. Nous reviendrons, d'ailleurs, sur les coexistences, si importantes, ces lésions organiques, (ulcus, le thorax), avec les crises viscérales du tabès.

A côté des *formes gastriques* de crises tabétiques, on peut décrire des *formes intestinales*, plus rares, avec diarrhée incoercible, ou, au contraire, avec constipation douloureuse, distinctes elles-mêmes des *formes ano-rectales*, douloureuses ou mucorrhéiques, du tabès.

On peut aussi décrire des *formes salivaires*,

avec sialorrhée, comme dans un cas de Girode où le malade rendait, pendant sa crise, plusieurs litres de salive par jour.

Mais on a rarement décrit, jusqu'ici, des *formes bilio-vésiculaires*, correspondant à celles que je viens de rapporter. Cependant, dans la littérature, on trouve rapportées, sous le nom de «crises gastriques», des crises assez voisines des nôtres et au cours desquelles la douleur vésiculaire, les flux de bile évacués par en haut ou par en bas, avaient fait porter le diagnostic clinique de coliques hépatiques. Nous en citerons quelques cas, recueillis dans la littérature et qui ressemblent beaucoup à nos cas personnels.

C'est ainsi que Déléage (de Vichy) rapporte (*Thèse Jolly*, Paris, 1906) l'observation d'un malade âgé de quarante et un ans qui lui fut adressé à Vichy en juin 1900 pour coliques hépatiques fortes et entérite muco-membraneuse. Il s'agissait d'un eczémateux qui, à diverses reprises, avait présenté des embarras gastriques avec vomissements bilieux. Ces accidents devinrent fréquents (une crise une année ; deux crises l'année suivante) et on envoya le malade à Vichy pour éviter le retour de ses *coliques hépatiques*.

A Vichy même, il eut une nouvelle crise, débutant par un embarras gastrique, avec perte d'appétit et excitation nerveuse ; puis survinrent des vomissements aqueux, bientôt jaune verdâtre, puis vert-noirâtre, incoercibles, avec intolérance gastrique absolue. Foie abaissé : aucune douleur à la pression du foie ni de la vésicule, mais douleur péri- et sus-ombilicale. Cette crise dura trois jours.

Or, à ce moment, le malade eut un *ictus laryngé*, qui précéda de peu la crise biliaire. Le fait éveilla l'attention et l'on rechercha des signes de tabès : l'aorte et les plexus solaires étaient très douloureux ; il y avait abolition des réflexes patellaires ; signe d'Argyll-Robertson positif.

Le diagnostic était donc évident : il fut, d'ailleurs, confirmé par un examen du professeur Raymond. Il s'agissait donc, par conséquent, d'un malade envoyé à Vichy pour crises répétées de coliques hépatiques, alors qu'il était affecté de crises tabétiques à allure biliaire.

Dans un cas de Debove (*Journ. Praticiens*, 1907), il s'agissait d'un homme de quarante ans. Les premiers troubles survinrent en 1897, sous la forme d'une brusque sensation de froid dans le dos, suivie de vomissements bilieux abondants : la douleur épigastrique était si violente que, pour ne pas tomber, le malade se coucha à terre ; douleur et vomissements paroxystiques durèrent pendant une demi-journée.

Trois ans après, en 1900, deuxième crise identique à la première ; puis, en 1901, quatre crises analogues, suivies d'une accalmie complète de huit mois ; depuis, les crises sont survenues régulièrement deux fois par an.

L'attention appelée sur le foie, on sentit à son niveau une grosse masse, indolente : le malade fut opéré pour un kyste hydatique que l'on aboucha à la paroi. Mais l'opération ne supprima pas le retour des crises. On reopéra alors le malade pour lithiase biliaire et on lui enleva la vésicule : les crises continuèrent. Ayant trouvé un rein mobile, on fit, en troisième lieu, une néphropexie, mais sans résultat quant aux crises.

Une exploration méthodique du système nerveux montra alors un signe d'A. Robertson ; une atrophie papillaire, de la mydriase, de la diplopie croisée par paralysie du moteur oculaire externe. La ponction lombaire ramena un liquide riche en lymphocytes. Il s'agissait donc de crises tabétiques nous paraissant mériter, rétrospectivement, le qualificatif de crise hépato-biliaire du tabes.

Dans la thèse de Tronc se trouve l'observation suivante de Foy. Charbonnière de trente-trois ans, présentant des crises de vomissements, avec violentes douleurs au creux épigastrique. On fit le diagnostic de colique hépatique. Après trois crises, de deux jours chaque, ayant nécessité des injections de morphine, il y eut une crise de dix-sept jours de durée, avec vomissements incessants de bile ; douleurs continuelles, exacerbées par moments ; selles liquides, non décolorées.

Or on trouva, à l'examen nerveux, un signe d'A. Robertson, un signe de Romberg, une abolition des réflexes rotuliens ; une lymphocytose abondante du liquide céphalo-rachidien. La malade avait eu, d'ailleurs, une succession très nette d'accidents syphilitiques secondaires.

Nous citerons encore un cas de Jean Camus et Chiray (*Rev. neurol.*, déc. 1903). Il s'agit, cette fois, d'une hérédo-syphilitique dont les frères présentaient un front olympien l'un, l'autre un tibia en lame de sabre avec hyperostoses.

A l'âge de dix-huit ans, première crise de vomissements. Puis plusieurs autres crises, pendant deux ans : ces crises consistaient en vomissements bilieux incessants durant toute la journée ; déshydratation consécutive ; yeux excavés, faciès péritonéal ; pouls à 100 ; état paraissant inquiétant. Puis, disparition brusque de la crise.

Or, pendant la crise, on trouva un signe d'A. Robertson (qui disparut après la crise). Il y avait, de plus, une série d'autres signes de tabès : douleurs fulgurantes; hyperesthésie radiculaire à la face interne des membres supérieurs ; réflexes achilléens et rotuliens supprimés. Cependant, la ponction lombaire ne montra pas de lymphocytose.

Dans un cas de Mantoux, des crises de vomissements bilieux, durant huit jours, étaient accompagnées de douleurs si violentes que la malade se tordait dans son lit et hurlait. Elle eut ainsi une quinzaine de crises, de plus en plus fortes, traitées avec le diagnostic de coliques hépatiques : ces crises furent le seul symptôme pendant quatre ans.

Or, on trouva, finalement, un signe d'A. Robertson, apparaissant seulement pendant les crises. Au point de vue pathogénique, syphilis avouée du mari : un accouchement prématuré; plusieurs fausses couches.

Dans un cas de Heitz et Lortat-Jacob (*Rev. neur.*, 1902) : crises de violentes douleurs et de vomissements bilieux *avec subictère*. Or, il n'y avait pas de réflexes rotuliens ; il y avait hyperesthésie épigastrique, signe d'Argyll-Robertson. Réaction cytologique du liquide céphalo-rachidien avec albuminose et lymphocytose.

On voit, par ces exemples, pris au hasard dans la littérature, que les crises bilio-vésiculaires chez des tabétiques, non différenciées d'ailleurs des crises gastriques, sont loin d'être rares, et qu'elles sont, le plus souvent, prises pendant longtemps pour des crises de coliques hépatiques.

***

Le **diagnostic** entre viscéralgies à départ hépato-vésiculaire de la lithiase ou de la péricholécystite et crises tabétiques radiculo-médullaires à projection viscéralgique hépato-vésiculaire est, en réalité, très difficile.

En faveur de l'origine hépato-vésiculaire, on peut trouver les antécédents, la coexistence d'ictère ou de subictère, la décoloration intermittente des selles, l'absence de pénétration vésiculaire du tétra-iode, l'image radiographique de calculs ou la déformation, par contact ou par adhérences, de la vésicule et du duodénum...

En faveur de l'origine tabétique, on peut trouver de petits signes oculaires (signes d'A. Robertson, diplopie, ptosis) ; l'abolition des réflexes rotulien, achilléen ; l'hyperesthésie ou l'anesthésie radiculaire ; l'ictus laryngé ; les réactions lymphocytaires ou albumineuses du liquide céphalo-rachidien ; les antécédents syphilitiques et le Bordet-Wassermann positif, tant du sang que du liquide céphalo-rachidien.

Mais des cas particulièrement délicats à diagnostiquer sont ceux d'*association tabéto-vésiculaire*, où l'on trouve, *simultanément* (comme chez certains de nos malades), des *signes organiques de lésions viscérales* (vésiculaires ou gastro-duodénales) *et de lésions tabétiques* : or, ces cas sont loin d'être rares.

La question des *crises mixtes* a été principalement évoquée pour les crises gastriques du tabes, où l'on a remarqué, maintes fois, que des troubles dyspeptiques vrais coexistait avec les algies tabétiques. Parfois, il y a, simultanément, des lésions d'ulcus et des lésions de tabes : les *crises noires* de Charcot, avec hématémèses abondantes et répétées, au cours d'une crise gastrique du tabes, sont parfois sous la dépendance d'un ulcère gastro-duodénal. Récemment, à la Clinique de l'Hôtel-Dieu, H. Bénard et Dumont ont examiné les pièces anatomiques d'un tabétique à «crises noires», chez qui coexistaient, avec les lésions du tabes, des lésions d'ulcus juxta-pylorique.

Dans cette association, doit-on attribuer un rôle à la syphilis, génératrice à la fois de tabes et d'ulcérations gastriques ? Doit-on, avec Sainton, attribuer l'ulcus à un trouble trophique du tabes, comparable aux maux perforants plantaires? En tout cas, on tiendra compte, en clinique, de la fréquence des associations tabéto-ulcéreuses.

De même, il nous semble que l'on doit compter avec les associations tabéto-lithiasiques, telles qu'elles se sont rencontrées dans nos cas. Les manifestations biliaires du tabes seraient, alors, déterminées par la lésion hépatique concomitante.

***

Quant à la parenté d'allure clinique entre les crises viscérales du tabes et les viscéralgies de l'ulcus ou de la lithiase, elle nous paraît s'expliquer par le caractère sympathique commun de ces diverses algies.

a) On a beaucoup discuté sur le mécanisme de la crise de coliques hépatiques. On a incriminé, souvent, une contracture musculaire de la vésicule ou des voies biliaires. Mais, en réalité, la douleur viscérale ne nous paraît s'expliquer que par des phénomènes *nerveux*, siégeant en un point quelconque des neurones sensitifs : notamment, sur les voies sensitivo-sympathiques qui vont de l'arbre biliaire aux plexus viscéraux et qui remontent ensuite, par les rameaux communicants, les racines et les gan-

glions rachidiens, jusqu'aux centres viscéraux sensitifs de la moelle.

De même, les douleurs paroxystiques de l'ulcus ont, elles aussi, un caractère nettement sensitivo-sympathique. C'est probablement aux terminaisons juxta-ulcéreuses des voies sympathiques que se produit le départ d'une algie qui gagne les divers étages sensitifs.

D'où certains caractères généraux communs aux diverses sympathalgies: l'intermittence des crises, leur brusque début, leur brusque terminaison, l'intensité des réactions sensitives (douleurs irradiées), motrices (vomissements, hoquet), sécrétoires (flux salivaire, gastrique ou biliaire), vasomotrices, l'asthénie générale, tous caractères que l'on retrouve aussi bien dans les crises ulcéreuses que dans les crises biliaires, intestinales, rénales, dans les coliques saturnines ou dans le mal de mer.

Or, précisément, ces caractères se retrouvent aussi dans les crises viscérales du tabes, liées, elles aussi, à des réactions sympathiques: le trouble siège alors au niveau du plexus solaire, des ganglions rachidiens ou des centres sensitifs de la moelle dorsale.

On sait que Dejerine et Tinel ont trouvé, dans certaines crises gastriques du tabes, des altérations, une démyélinisation des fibres radiculaires jusqu'aux segments étagés de D_4 à D_9, altérations plus haut situées que celles constatées jadis par J.-Ch. Roux sur les fibres du sympathique.

Mais le *caractère transitoire et intermittent* des crises viscérales du tabes (qui parfois ne surviennent qu'à de très longs intervalles, tous les six mois ou moins encore) s'explique assez mal par une lésion permanente et définitive des fibres sympathiques, et l'on comprendrait mieux l'espacement des crises viscérales du tabes, comme des crises de coliques lithiasiques ou ulcéreuses par un facteur dynamique ou humoral agissant, à longs intervalles et par décharge, sur l'un ou l'autre point des neurones sensitifs sympathiques.

De ce caractère sympathalgique commun aux crises viscérales, de l'ulcus, de la lithiase ou du tabes, on peut donner certaines preuves :

Une des plus convaincantes, à nos yeux, est le fait, que les crises douloureuses, si violentes soient-elles, de la colique hépatique ou de l'ulcus gastro-duodénal comme du tabès, peuvent être jugulées par des injections paravertébrales analgésiques assez hautes, au voisinage des *rami communicantes* appropriés. On a même, avec Lœvene, proposé un «diagnostic paravertébral» de la colique hépatique, sur lequel est revenu récemment Rosenthal (*Arch. mal. du foie*, 1930) : l'anesthésie paravertébrale à la novocaïne des rameaux communicants droits des D_9, D_{10} et D_{11} ne supprime la douleur que si elle a une origine vesiculo-biliaire : d'où une différenciation clinique avec des douleurs tenant à d'autres causes.

La crise douloureuse de l'ulcus est modifiée, de même, par une anesthésie paravertébrale des rami communicantes, mais plus haut situés, plus nombreux et bilatéraux (de D_4 à D_9).

Or, l'anesthésie paravertébrale réussit aussi à supprimer les douleurs dans les crises viscérales du tabes. Nous avons montré, dès 1916, avec Casiglia, avec Guillaume, avec Cambessédès (1), que l'anesthésie paravertébrale à la novocaïne, bilatérale de D_8 à D_{10}, supprime transitoirement les crises gastriques, si violentes soient-elles, du tabès, par interruption du trajet des voies sympathiques. Déjà, dans notre article avec Cambessédès, nous indiquions les analogies de ces crises et de leur traitement paravertébral avec les crises hépatiques ou gastriques.

Les sections chirurgicales des racines, et surtout des *rami communicantes* ont fait la même démonstration avec l'inconvénient d'un caractère définitif que n'a pas la simple anesthésie paravertébrale.

Il semble donc que les algies viscérales dues à des lésions périphériques de l'estomac ou de la vésicule d'une part, et les algies plus centrales médullo-radiculaires du tabès, projetées sur un territoire périphérique, d'autre part, aient les unes et les autres des caractères voisins, tenant à leur localisation sur tel ou tel point de l'arc sympathique.

Nous remarquerons, en terminant, que la localisation radiculo-médullaire à laquelle nous avons fait allusion (et que confirme l'anesthésie paravertébrale efficace) est un peu différente pour les crises gastralgiques ou hépato-cystalgiques : elle semble bilatérale, au niveau de D_4 à D_9 pour les crises gastralgiques ; elle est unilatérale droite au niveau de D_9 à D_{11} pour les crises hépato-cystalgiques : C'est là un argument de plus pour distinguer les crises gastriques et les crises hépato-biliaires du tabès, qui éveillent des difficultés différentes de diagnostic ainsi que nous nous sommes efforcé de le montrer dans cette Clinique à propos de quelques malades du service.

(1) P. Carnot et Cambessédès, L'anesthésie des nerfs dorsaux et splanchniques dans les crises gastriques du tabes (*Paris médical*, 6 novembre 1920).

LES ALTÉRATIONS DU SYSTÈME NERVEUX D'ORIGINE OBSTÉTRICALE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

PAR

R. WAITZ

Interne des hôpitaux.

Les lésions cérébro-méningées d'origine obstétricale ont une importance considérable par suite de leur fréquence, de leur étendue et de la gravité de leurs conséquences. Elles se manifestent à deux grandes étapes.

Elles jouent durant le travail, au moment de la naissance et pendant les jours consécutifs, un rôle prédominant dans la mortalité infantile. Elles constituent aussi le facteur principal de la morbidité des premiers jours. Telle est la première étape. On l'observe *dans les maternités.*

Beaucoup plus tard on se trouve en face d'un enfant atteint de maladie de Little, d'hémiplégie spasmodique, de convulsions, d'arriération mentale. Devant un tel tableau, on porte le diagnostic d'*encéphalopathie infantile.* Il faut en préciser l'étiologie. Même lorsqu'on recherche avec minutie l'hérédo-syphilis ou des infections susceptibles d'avoir causé des altérations encéphaliques plus ou moins latentes, la majorité des lésions reste inexpliquée. L'interrogatoire maternel permet d'affirmer l'origine obstétricale de ces encéphalopathies.

Nous verrons dans cet exposé que l'étude des lésions cérébro-méningées à la naissance permet d'*augmenter, en face de l'hérédo-syphilis, le domaine du traumatisme obstétrical.* Il est bien entendu que le terme de traumatisme obstétrical doit être compris dans son sens le plus large et englober l'ensemble des méfaits entraînés par l'accouchement (1).

Nous utiliserons ici surtout les observations recueillies à la Maternité de Port-Royal dans le service de M. le Dr P. Rudaux. Elles concernent une série de 1 471 enfants. Cette série était particulièrement mauvaise. Ce point est à noter pour permettre une appréciation correcte des chiffres que nous donnerons plus loin.

Étude anatomique. — Le cerveau du nouveau-né est très diffluent, aussi un formolage soigneux est-il indispensable. Il faut injecter du formol à 20 p. 100 par voie lombaire, ethmoïdale et au niveau des angles externes des fontanelles. Il est préférable, lorsque cela est possible, de n'extraire le cerveau qu'après plusieurs jours de formolage.

Seules les lésions sous-dure-mériennes méritent d'être étudiées. Les *lésions durales ou extra-durales* sont, en effet, devenues exceptionnelles. En rapport avec les grands traumatismes craniens elles comprennent les enfoncements craniens avec ou sans contusion cérébrale, les fissures craniennes, les hématomes extraduraux, cérébraux ou rachidiens, et les déchirures de la tente du cervelet ou des sinus. Du fait de leur rareté, on peut joindre à ces lésions les élongations de la moelle.

Les *lésions sous-dure-mériennes* comprenaient, classiquement, les hémorragies méningées et les hémorragies cérébro-médullaires. En réalité, elles sont beaucoup plus complexes. Nous examinerons ces lésions à la naissance ainsi que leur évolution et leurs séquelles.

A la naissance, les *lésions méningées principales* sont les œdèmes, les vaso-dilatations et les hémorragies. Les *œdèmes* et les *vaso-dilatations* sont diffus, étendus à de nombreuses scissures et réalisent un aspect tigré du cerveau. Histologiquement, les veines sous-arachnoïdiennes et pie-mériennes sont énormes et gorgées de sang. L'espace sous-arachnoïdien est, en de nombreux points, rempli par des suffusions séro-albumineuses en nappe. Sur ce fond congestif et œdémateux, constant, s'ajoutent très souvent de petites hémorragies microscopiques et, dans 56 p. 100 des cas, de *volumineux foyers hémorragiques.* Toujours sous-arachnoïdiens, ils siègent autour du cervelet et du bulbe ou sur les diverses faces du cerveau. Ils sont parfois diffus, pouvant engainer totalement l'encéphale. L'hémorragie est due en général à la rupture des veines sous-arachnoïdiennes ou pie-mériennes.

Au niveau des *ventricules*, les lésions, plus rares, sont analogues : congestion choroïdienne, œdèmes séro-albumineux, hémorragies microscopiques et macroscopiques.

Les *lésions parenchymateuses* sont des dilatations des veines et des capillaires et des hémorragies miliaires ou volumineuses. Ces dernières sont rares et le plus souvent constituées par l'agglomération d'hémorragies miliaires. Leur siège de prédilection est, dans le cerveau, le territoire des tributaires de la grande veine de Galien (Couvelaire, Schwartz) et, dans la moelle, la zone intermédiaire de la substance grise.

L'*évolution* de ces lésions est essentiellement caractérisée par l'apparition d'une *méningite aseptique* qui atteint son maximum du quatrième au dixième jour après la naissance. Elle se développe au contact des œdèmes albumineux. Elle est due à la réaction du tissu endothélio-réticulé.

(1) Pour de plus amples détails voir notre thèse en impression (Doin édit.)

Cette réaction se manifeste d'ailleurs très précocement, dès les premières heures (mobilisation endothélio-plasmocytaire). La méningite aseptique est susceptible de laisser des séquelles importantes (pachyméningite albumineuse) : des blocs fibreux étouffent les vaisseaux sous-arachnoïdiens et pie-mériens et réalisent des symphyses méningées.

On observe des réactions analogues au niveau des plexus choroïdes. Elles peuvent aboutir à des scléroses choroïdiennes.

A l'intensité de cette méningite aseptique s'oppose l'*absence de réaction autour des foyers hémorragiques* dont le sang ne se désintègre que lentement en formant des amas pigmentaires. Ils peuvent persister sous forme de kystes hémorragiques, tant dans les méninges que dans le cerveau. Lorsque des hémorragies diffuses ont privé tout un territoire encéphalique de son irrigation, on voit parfois se développer une encéphalite. Très précoce dans certains cas, elle s'accompagne de dégénérescence graisseuse, puis d'une réaction embryonnaire suivie de sclérose.

***

L'atteinte des autres viscères, elle aussi d'origine obstétricale, est fréquente en cas de lésions cérébro-méningées. Poumons, foie, reins, séreuses, etc., sont aussi touchés. Il faut tenir compte de ces altérations viscérales lorsque l'on essaie d'établir des syndromes anatomo-cliniques.

***

Le liquide céphalo-rachidien. — La ponction lombaire, assez facile à pratiquer, offre ici de précieux renseignements.

Habituellement, *chez le nouveau-né normal, la ponction lombaire reste blanche.* La quantité physiologique de liquide est trop faible pour qu'on puisse la recueillir.

La ponction lombaire est, au contraire, *positive* en cas de lésions méningées. On recueille ainsi des liquides plus ou moins abondants, exceptionnellement hypertendus à la naissance. Ils sont, soit clairs (41 p. 100 des cas), mais non eau de roche, soit jaunes, roses ou rouges. La teinte dépend uniquement du nombre d'hématies. Tous les liquides sont hyperalbumineux et contiennent des éléments variés et surtout les cellules endothéliales ou réticulées. Hyperalbuminose et éléments cellulaires traduisent l'*œdème méningé* (constant au point de vue anatomique, nous l'avons vu).

Pendant les jours qui suivent la naissance, ces liquides subissent des modifications. Le chiffre de l'albumine diminue, tantôt progressivement, tantôt après une recrudescence passagère. Une *réaction cytologique* est de règle et atteint son maximum du troisième au sixième jour. Difficile à étudier par les procédés autres que les colorations vitales, elle est caractérisée par la présence de cellules épithélioïdes et de monocytes. Les éléments constatés à la naissance, leucocytes, cellules endothéliales, disparaissent rapidement. La courbe de pression est souvent parallèle à la réaction cytologique.

En outre, en cas de liquide hémorragique, la hauteur du culot diminue, le liquide surnageant est xanthochromique, les cellules épithélioïdes se chargent de grains pigmentaires. On observe rarement des phénomènes d'hémato-macrophagie. L'*hémolyse* est donc comparable à celle qui est décrite au cours des hémorragies méningées de l'adulte.

Dans la règle, après la chute de l'albuminose, la disparition de la réaction méningée, *la ponction lombaire devient blanche vers le quinzième ou vingtième jour.* Il s'agit là d'un retour à l'état normal.

Très rarement le liquide céphalo-rachidien reste abondant à la ponction lombaire, sa pression augmente progressivement. Il est hyperalbumineux et les éléments cellulaires sont très rares. Ainsi il se développe une *hydrocéphalie précoce* d'origine obstétricale que traduit cliniquement l'élargissement des sutures.

Les renseignements fournis par la ponction lombaire ont une grande valeur, car ils reflètent l'état des lésions et la méningite aseptique. Ils permettent ainsi d'affirmer, devant tel ou tel syndrome clinique, l'existence de lésions cérébro-méningées et leur nature.

***

Étiologie. — L'enquête étiologique montre d'une manière indiscutable que les facteurs obstétricaux ont une importance bien supérieure à celle des facteurs médicaux.

1° **Facteurs obstétricaux.** — Nous avons relevé plus particulièrement les facteurs suivants parmi les observations de 51 enfants, chez lesquels, dans une série de 300 enfants, la ponction lombaire fut positive.

Primiparité..................	dans 51 p. 100 des cas.
Rétrécissement du bassin.....	— 48 — —
Présentation du siège.........	— 24 — —

Présentation postérieure du sommet	dans	30	p. 100 des cas	
Poids anormal de l'enfant	—	61	—	—
— comportant un prématuré	—	24	—	—
— comportant un gros enfant	—	37	—	—
Rupture prématurée ou très précoce des membranes	—	41	—	—
Durée de la dilatation supérieure à 15 heures	—	35	—	—
Intervention (forceps, grande extraction du siège, version, césarienne)	—	37	—	—
Souffrance fœtale	—	51	—	—

D'autres facteurs sont notés, mais avec une fréquence moindre : âge élevé de la mère, gémellité, hydramnios, insertion basse du placenta, procidence du cordon, circulaires, etc.

Lorsque l'on compare ces pourcentages à ceux qui concernent la totalité des 300 cas, on voit que si dans cette série *il y a des lésions cérébro-méningées 1 fois sur 6*,

	il y a des lésions :		
En cas de rétrécissement pelvien	1	fois sur	2
— de gemellité	1	—	1
— de presentation du siège	3	—	4
— de poids de l'enfant :			
compris entre 2 000 et 2 500 gr.	1	—	5,5
inférieur à 2 000 grammes	1	—	3
supérieur à 3 500 grammes	1	—	5
En cas d'intervention	2	—	3
— de grande extraction du siège	1	—	1
— de forceps	4	—	5
— de césarienne basse	2	—	3
— de souffrance fœtale	13	—	14

Il est à remarquer qu'en cas d'intervention, dans les indications de celle-ci, on retrouve toujours un ou plusieurs des facteurs précédents. Ce sont eux qu'il faut incriminer plus que l'intervention elle-même. Les signes de souffrance fœtale, en particulier, existent presque toujours et précèdent l'intervention.

D'une manière générale on peut classer l'accouchement dans une des deux catégories suivantes : *accouchements difficiles* ayant ou non nécessité une intervention, et *accouchements normaux*. Les accouchements difficiles sont fréquents dans les présentations du sommet. Ils sont assez rares dans les présentations du siège. La présentation du siège est donc nocive en elle-même.

Lorsqu'on étudie l'étiologie des lésions cérébroméningées dans les *cas mortels* on voit que les circonstances sont les mêmes. La présentation du siège et la prématurité y sont notées toutefois avec une plus grande fréquence.

2° **Facteurs médicaux.** — Les *maladies maternelles* et les *affections gravidiques* ne semblent avoir que peu d'influence. Si elles agissent, c'est probablement en déclenchant un accouchement prématuré.

La *syphilis* a été recherchée avec soin par l'interrogatoire et l'examen clinique de la mère, par l'examen clinique de l'enfant, par l'étude du rapport fœto-placentaire et à l'aide des réactions biologiques (réaction de Bordet-Wassermann dans le sang de la mère et le liquide céphalo-rachidien du nouveau-né) et des investigations anatomiques. Il n'a été possible d'identifier la syphilis que dans 4 cas, dont 2 cas traités correctement et non sérologiques, et 2 cas sérologiques et non cliniques. Une seule fois l'enfant présentait une hépatomégalie modérée.

Ces chiffres montrent bien *combien restreint est le rôle de la syphilis dans la série étudiée ici.*

***

Pathogénie. — Les pathogénies habituellement invoquées ne sont guère satisfaisantes. Faisant intervenir une cause locale, cranienne, elles ne tiennent pas compte des lésions viscérales si fréquentes. Elles n'expliquent guère les hémorragies cérébrales. En outre, elles méconnaissent les œdèmes albumineux, constants et si importants. Il en est ainsi des théories qui accusent les déplacements du liquide céphalo-rachidien ou les déformations de la boîte ostéo-fibreuse cranienne par compression de la tête. Pour les auteurs allemands, la pression atmosphérique, bien inférieure à la pression intracranienne, agirait sur la boîte cranienne à la manière d'une ventouse.

En réalité, il faut faire intervenir surtout les troubles *engendrés par la contraction utérine dans la circulation fœtale et fœto-placentaire.* L'afflux sanguin de la superficie vers les parties profondes, la gêne de la circulation de retour entraînent une hypertension paroxystique dans les viscères. Celle-ci cause des dégâts d'autant plus graves que les vaisseaux sont plus fragiles (rôle de la prématurité).

Dans les présentations du siège, l'expulsion ou l'extraction du fœtus à travers une sangle périnéale mal distendue ont sur l'enfant qui offre des diamètres successivement croissants une action comparable à celle qu'aurait l'application d'une bande d'Esmarch.

***

Étude clinique. — Les lésions cérébroméningées se manifestent cliniquement chez le nouveau-né à trois périodes : à la naissance, pen-

dant les premières heures et après quelques jours. Aux deux premières périodes les symptômes sont en rapport avec les lésions elles-mêmes. Quant au syndrome secondaire, il semble dû surtout à la méningite aseptique.

Dans un certain nombre de cas les lésions restent absolument *latentes*. Seule la ponction lombaire permet de les déceler.

1° La mort apparente. — Normalement, à la naissance, le nouveau-né, soumis aux excitations cutanées (froid, contact) et asphyxiques, respire, crie et s'agite.

Il est parfois *étonné*. Il se retient de respirer. On trouve alors les lésions cérébro-méningées dans 80 p. 100 des cas.

Dans d'autres cas il est *en état de mort apparente*. Nous avons noté celle-ci 79 fois sur 1 471 enfants, soit avec une fréquence de 5 p. 100. La mort apparente est caractérisée par un état de choc très accentué. Toutes les fonctions végétatives sont touchées. L'enfant ne crie pas, ne respire pas. Les réflexes sont nuls. Les battements cardiaques sont souvent modifiés. On a décrit des formes blanches, bleues et mixtes.

La *forme blanche* est caractérisée par la pâleur de l'enfant, l'inhibition complète du tonus, de la respiration et par les troubles cardiaques. Lorsque l'enfant se ranime, il se cyanose et présente des secousses respiratoires non rythmées, d'abord phréniques, puis généralisées. La respiration régulière s'établit alors que l'enfant devient rose. A ce moment, spontanément ou à l'occasion d'un bain, d'une friction, d'une excitation quelconque, l'enfant crie et s'agite. L'hypotonie persiste pendant plusieurs heures.

Dans la *forme bleue*, l'enfant est cyanosé d'emblée ; rapidement respiration clonique, puis régulière surviennent.

Assez souvent l'enfant *ne peut être ranimé*. Progressivement ou à la suite d'une syncope, les mouvements respiratoires, s'il y en avait, s'arrêtent. Dix à trente minutes après la naissance, les battements cardiaques s'espacent et disparaissent malgré l'injection intracardiaque d'adrénaline.

On a voulu opposer forme blanche ou syncopale et forme bleue ou asphyxique. Cela nous semble difficile à soutenir, car, cliniquement, en se ranimant l'enfant en forme blanche passe par le stade de forme bleue. Entre la forme blanche et la forme bleue il n'y a qu'une question de degré dans l'inhibition des fonctions végétatives, dans les troubles vaso-moteurs en particulier. Les circonstances étiologiques sont souvent les mêmes et les formes blanches surviennent fréquemment à la suite d'accouchements longs et difficiles dans lesquels les probabilités d'asphyxie sont grandes.

Dans les deux formes, *le rôle des lésions cérébro-méningées est manifeste*. A l'autopsie, chez vingt-six enfants nés à l'état de mort apparente elles étaient constantes. Les œdèmes, la vaso-dilatation étaient accentués et les foyers hémorragiques étaient particulièrement fréquents.

A la ponction lombaire nous avons obtenu 77 fois du liquide céphalo-rachidien. Il était presque toujours abondant, très souvent hémorragique.

Est-ce à dire que le rôle des lésions cérébro-méningées, capital certes, est exclusif? Nous ne le pensons pas. Il faut certainement tenir compte de la compression cranienne, de la commotion cérébrale, de l'asphyxie, des diverses lésions viscérales. Les lésions pulmonaires expliquent les constatations faites lorsque, chez un enfant qui semble d'abord se ranimer, la respiration ne s'établit pas d'une manière correcte.

2° L'état comateux des premières heures. — A la naissance, les enfants que ce syndrome concerne ont été tantôt en mort apparente ou étonnés, tantôt normaux. Dans ce dernier cas, il est rare qu'ils aient crié franchement.

Dans les heures qui suivent la naissance, le tableau est constitué. L'enfant présente un aspect comateux et une face grise, hypotonique, avec diminution ou abolition des réflexes. Il déglutit, mais ne peut téter ni faire de mouvements de succion. L'hypothermie est de règle. La fontanelle est en général flasque. On ne remarque pas de convulsions.

L'évolution *est le plus souvent fatale*. La mort survient de une à vingt-quatre heures après le début des accidents.

Même dans les cas favorables, l'enfant reste exposé aux accidents secondaires.

Parfois, et surtout chez les prématurés, on note une *cyanose intense* et généralisée, continue avec paroxysmes surajoutés. Elle semble en rapport avec les farcissements séro-hémorragiques qui rendent les poumons imperméables à la respiration.

Le diagnostic étiologique peut être délicat, car l'infection précoce réalise un tableau analogue. Ce n'est en général pas l'enquête étiologique qui tranche le diagnostic: à ce stade, l'infection est souvent d'origine obstétricale. La ponction lombaire et la notion de fréquence fournissent un précieux appoint.

3° Les accidents secondaires. — Ces accidents ont un caractère commun : ils sont séparés de la naissance par un *intervalle libre* de deux à cinq jours. Tantôt l'enfant a été normal jusqu'à leur

apparition. Tantôt il est né étonné ou en mort apparente. Il a présenté un état comateux pendant les premières heures. Nous avons observé des accidents secondaires chez 61 enfants sur 1 471. Ils sont de deux catégories.

* * *

Dans la première catégorie il s'agit d'accidents *en rapport avec les lésions cérébro-méningées.* L'enfant semble normal. Son facies est rarement modifié. Il *vomit* parfois en dehors de toute affection digestive ; les vomissements sont faciles, en fusée. La *tension de la fontanelle* n'est pas très fréquente. Pouls et respiration sont normaux. Les symptômes les plus importants sont les convulsions et les troubles de l'équilibre thermique. A côté des convulsions, d'autres troubles moteurs, paralysies, contracture, tremblement, sont exceptionnels.

Les *convulsions,* notées 19 fois sur 61, sont toniques ou cloniques, généralisées ou limitées, franches ou frustes. Parmi les formes frustes, on observe des convulsions oculaires, des états d'hyperexcitabilité musculaire, des accès de cyanose passagère. Dans un cas nous avons vu se produire une horripilation spasmodique. Dans l'intervalle des convulsions l'enfant est parfois subcomateux. La contracture, la tension de la fontanelle, l'exagération des réflexes sont fréquentes. Il n'y a jamais d'hyperexcitabilité neuro-musculaire. Les crises convulsives se répètent par salves. Celles-ci, plus ou moins espacées, peuvent réaliser un véritable état de mal convulsif.

Les *troubles de l'équilibre thermique* sont très fréquents. Ils existent 43 fois sur 61 et consistent en hyperthermies (84 p. 100 des cas) ou en hypothermies (16 p. 100 des cas). Ils représentent la grande majorité des troubles thermiques des premiers jours. Plus que la valeur absolue de l'oscillation thermique, l'irrégularité de la courbe est importante chez le nouveau-né monotherme. Parmi les *hyperthermies* on peut distinguer les hyperthermies précoces et graves qui surviennent le deuxième jour et se terminent par le décès de l'enfant, — les troubles thermiques légers consistant en irrégularités de la courbe ou en hyperthermies peu accentuées, — les troubles thermiques importants comprenant des hyperthermies persistant plusieurs jours, et des clochers hyperthermiques. Les clochers hyperthermiques correspondent à ce que l'on a décrit sous le nom de fièvre transitoire du nouveau-né. Les hypothermies présentent des types comparables : irrégularités hypothermiques ; hypothermies importantes en plateau ou en clocher. Elles surviennent souvent chez les prématurés.

Quels qu'ils soient, les troubles thermiques ne sont nullement influencés par l'état de déshydratation de l'enfant ou par la qualité du lait ingéré. Ils sont indépendants de toute infection.



Dans une deuxième catégorie de faits, les accidents secondaires semblent surtout en rapport avec les *lésions viscérales diverses* qui coexistent si souvent avec les lésions méningées. Les principaux sont les troubles de la courbe pondérale, les ictères et les cyanoses permanentes.

Les *troubles de la courbe pondérale* sont, le plus souvent, pendant les premiers jours de la vie, indépendants de toute gastro-entérite ou de toute infection. Tantôt la chute physiologique initiale est exagérée. Tantôt elle se poursuit. Tantôt, après une ascension légère, le poids tombe à nouveau. L'appétit reste conservé, sauf en cas de coma. La quantité de lait ingérée est normale. Les frictions mercurielles, les injections de plasma de Quinton, les transfusions de sang n'influent guère sur la courbe de poids. Il semble que le trouble porte surtout sur le métabolisme de l'eau.

L'*ictère* est fréquent chez les enfants porteurs de lésions cérébro-méningées. Il a les caractères habituels de l'ictère banal du nouveau-né.

La cyanose apparaît, comme les autres accidents secondaires, quelques heures après la naissance. Légère d'abord, nette surtout au niveau des lèvres, des extrémités, elle se généralise et s'accentue. L'enfant devient violacé. Sur ce fond de *cyanose permanente* peuvent survenir des paroxysmes de cyanose. L'hypothermie est de règle. Il s'agit là d'un syndrome autonome. Les cyanoses permanentes par lésion cardiaque congénitale apparaissent dès la naissance. Quant aux accès de cyanose, ce sont des formes frustes, des équivalents des convulsions.



Les accidents secondaires sont le plus souvent groupés et leur maximum respectif coïncide avec le sommet du trouble thermique. Parfois on n'observe chez l'enfant qu'un symptôme isolé. De *telles formes frustes* concernent surtout les accidents tels que fièvres, troubles de poids, ictère... Des reprises, des rechutes sont possibles. Chez un enfant nous avons ainsi noté un cas de mort subite.

***

Au cours des accidents secondaires on trouve toujours des lésions cérébro-méningées à l'autopsie des cas mortels, rares d'ailleurs. La méningite aseptique est constante. Il est impossible d'établir des syndromes de localisation, comme l'a tenté Seitz.

La ponction lombaire confirme d'ailleurs ces résultats et montre l'existence, au niveau du liquide céphalo-rachidien, de la réaction méningée à cellules épithélioïdes et à plasmocytes étudiée plus haut. Convulsions, troubles thermiques, vomissements, tension de la fontanelle, coma, sont nettement en rapport avec cette *méningite aseptique*. Les œdèmes séro-albumineux jouent, à ce stade, un rôle plus important que les hémorragies méningées.

En cas de cyanose, les *lésions pulmonaires* sont considérables et agissent tant par la diminution de l'hématose que par la gêne cardiaque qu'elles entraînent.

Les *lésions hépatiques* sont très nettes lorsqu'il y a des troubles de la courbe pondérale ou de l'ictère. Il est bien certain que l'hémolyse des premiers jours, peut-être même accrue en cas de suffusions hémorragiques, reste le facteur primordial qui fournit les matériaux pigmentaires. Mais l'altération de l'émonctoire hépatique permet l'extériorisation clinique du trouble biligénique.

***

Pronostic. — *Le pronostic immédiat des lésions cérébro-méningées est sérieux.* Leur mortalité est en effet de 18 p. 100. Ce chiffre élevé explique que la mortalité du nouveau-né causée par lésions cérébro-méningées soit de 2,58 p. 100, alors que la mortalité générale dans la même série est de 3 p. 100.

Le pronostic est variable suivant le *groupe d'accidents observés*. La mortalité en cas de mort apparente est de 33 p. 100. En cas de coma des premières heures, elle est de 77 p. 100. Elle est de 13 p. 100 dans les accidents secondaires ; les accidents secondaires précoces sont les plus graves.

La *prématurité*, la *présentation du siège* sont des facteurs certains d'aggravation. Il en est de même de la constatation de liquide céphalo-rachidien abondant très albumineux ou fortement hémorragique.

Même lorsque l'enfant a franchi la première quinzaine de la vie, il n'en reste pas moins exposé à des accidents ultérieurs, exceptionnellement précoces (hydrocéphalie, encéphalite), en général tardifs. Les étudier, c'est aborder le domaine considérable des *encéphalopathies infantiles*.

***

Traitement. — Le traitement de la *mort apparente* consiste à réchauffer le nouveau-né, à désobstruer ses voies respiratoires, puis à pratiquer la respiration artificielle. Jointe à l'oxygénothérapie, l'injection intracardiaque d'adrénaline est indiquée lorsque les battements cardiaques s'espacent.

Si l'enfant reste dans le *coma*, il faut le tenir au chaud, le faire boire. Ici encore, en cas de cyanose, l'oxygénothérapie est utile.

Lors des *accidents secondaires*, le gardénal, les bromures, la belladone semblent peu actifs. La balnéation tiède et la ponction lombaire rendent souvent service.

La *ponction lombaire* semble avoir une action plus efficace lorsqu'elle est pratiquée dès la naissance. Elle permet ainsi la soustraction de liquide albumineux et, à condition d'être répétée pendant les jours suivants, elle diminue, dans une certaine mesure, la gravité des accidents secondaires.

Mais à ces thérapeutiques symptomatiques la *prophylaxie* des lésions cérébro-méningées est préférable. C'est en surveillant la femme pendant la gestation, en évitant les présentations du siège et les accouchements difficiles, en intervenant en cas de souffrance fœtale dès que cela est possible dans de bonnes conditions, que l'on diminuera la mortalité et la morbidité des premiers jours. On évitera à l'enfant d'être un individu taré, touché dans ses capacités physiques et intellectuelles.

SUR LE DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DE LA FIÈVRE TYPHOIDE ET DES INFECTIONS PARATYPHIQUES MÉTHODE SIMPLIFIÉE

PAR

le Dr Jean MAROCCO

Directeur du Laboratoire bactériologique d'Alexandrie (Italie).

Dans le diagnostic de la fièvre typhoïde, la méthode bactériologique a sur la séro-réaction simple l'avantage d'être plus précoce. En effet, l'hémoculture, d'après mon expérience, est presque toujours positive dans le premier septénaire, tandis que, en général, on n'observe l'apparition de la séro-réaction qu'à partir du début du second septénaire. Mais les procédés classiques de l'hémoculture ne sont pas à la portée de tous les praticiens. La méthode que je vais décrire est beaucoup plus simple, elle est identique à celle que j'ai proposée en 1916 pour le choléra (1).

Il s'agit de faire dessécher sur des lamelles de verre des quantités exactement dosées de sérum agglutinant. Ces lamelles serviront pour l'identification des bacilles de l'hémoculture.

Préparation des lamelles. — On se sert de lamelles pour microscopie ayant 1 centimètre de côté. Sur chacune on fait dessécher un centième de centimètre cube de sérum agglutinant le bacille typhique; on en prépare de la même façon pour les bacilles paratyphiques A et B. Ces lamelles doivent être conservées au frais et à l'abri de la lumière; le sérum garde ainsi son pouvoir agglutinant pendant des années.

Pour doser la quantité de sérum à dessécher sur chaque lamelle, on procède de la façon suivante. On se sert d'une pipette très effilée, donnant des gouttes petites. Pour avoir un centième de centimètre cube par goutte, il suffit de compter combien de gouttes on obtient avec un centimètre cube de sérum. Si par exemple on en obtient trente-cinq, il suffira d'ajouter à un centimètre cube de sérum soixante-cinq gouttes d'eau distillée stérile obtenues avec la même pipette. Une goutte de ce mélange, contenant un centième de centimètre cube de sérum, est déposée avec la pipette sur une lamelle. On garde les lamelles dans une boîte de Petri. Pipettes et lamelles sont stérilisées d'avance. Le sérum est desséché à 37°.

Hémoculture. — On recueille dans un tube contenant environ 10 centimètres cubes de bile de bœuf stérilisée, 4 ou 5 centimètres cubes de sang prélevé dans une veine du bras du malade. On met le tube à l'étuve à 37° jusqu'au lendemain. A ce moment on ensemence deux tubes contenant chacun 5 centimètres cubes de bouillon. On remet les deux tubes à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures. Si au bout de ce temps le bouillon est devenu trouble dans les deux tubes, cela veut dire que l'hémoculture a réussi et on peut pratiquer sur eux la séro-réaction.

Identification des germes. — On introduit dans l'un des tubes une lamelle avec le sérum agglutinant le bacille typhique; dans l'autre, une lamelle avec le sérum agglutinant le bacille paratyphique B. On tâche de faire dissoudre le sérum en secouant les tubes doucement pendant quelques minutes, ensuite on remet le bouillon à 37° pendant deux ou trois heures. A ce moment, trois cas peuvent se présenter :

a. Il y a agglutination dans un seul tube : le diagnostic est fait.

b. Il y a agglutination dans les deux tubes, et alors il faudra répéter l'épreuve en observant de quel côté l'agglutination est plus précoce et plus intense.

c. Il n'y a pas eu d'agglutination ni dans un tube ni dans l'autre. Dans ce cas, il faudra ajouter à chaque tube une lamelle, agiter et remettre à l'étuve à 37° pendant deux heures. Si, au bout de plusieurs heures, il n'y a pas eu de modifications, on peut conclure qu'il ne s'agit ni de bacille typhique ni de paratyphique B.

Il faut remarquer qu'avec une lamelle la dilution du sérum est de 1 p. 500, avec deux lamelles de 1 pour 250. Si on voulait rechercher l'agglutination avec une dilution plus grande, de 1 pour 1 000, par exemple, il suffirait d'ensemencer deux tubes plus gros, contenant 10 centimètres cubes de bouillon au lieu de 5.

Si on veut rechercher en même temps le paratyphique A, beaucoup plus rare, il faut ensemencer trois tubes et procéder de la même façon.

Mes lamelles peuvent aussi être employées pour reconnaître les bacilles typhique ou paratyphiques sur terrains spécifiques (Drigalski-Conradi; Endo, Wilson et Blaire, etc.).

Le diagnostic bactériologique de la fièvre de Malte se pratique très bien avec ma méthode, mais il faut ensemencer le sang dans du bouillon commun et le réensemencer pour la séro-réaction dans un autre tube de bouillon.

En conclusion, avec la méthode décrite tout médecin, loin du laboratoire, est à même de faire aisément en quarante-huit heures le diagnostic bactériologique de la fièvre typhoïde et des infections paratyphiques.

(1) *Bulletin de l'Académie de médecine de Turin*, 11 février 1916.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Étiologie de la sclérose en plaques.

Miss K. CHEVASSUT (*Lancet*, 15 mars 1930) a appliqué à 189 cas de sclérose en plaques, suivant une technique qu'elle décrit en détails, la réaction de l'or colloïdal qui lui a paru bien souvent être la seule anomalie que puisse déceler dans cette affection l'examen du liquide céphalo-rachidien par les procédés habituels ; les résultats obtenus l'ont amenée à penser que la positivité de la réaction est due non pas à l' « effet » de l'affection (c'est-à-dire à des produits de dégénérescence des tissus nerveux), mais à son « facteur causal », lequel est vraisemblablement d'origine toxique, car il y a très souvent dans la sclérose en plaques déficience des fonctions antitoxiques et métaboliques du foie.

Étant donnée l'importance des modifications pathologiques du liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques, l'auteur a cherché à faire des cultures en partant dudit liquide. Dans un milieu spécial, le bouillon de Hartley additionné de sang humain, miss Chevassut a réussi, en employant une technique spéciale nouvelle, à découvrir un organisme qui se présente sous la forme de corpuscules sphériques, parfois accompagnés de petits granules adjacents ; elle a étudié en détails les conditions de croissance et de filtration de cet organisme et est arrivée à la conclusion qu'il est possible, dans certaines conditions, de cultiver un virus vivant en partant du liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de sclérose en plaques.

L'auteur a obtenu des cultures positives dans 176 cas de sclérose en plaques sur un total de 188 examinés ; par contre, le résultat a été négatif dans 269 cas témoins (sujets en bonne santé, hystérie, tabes, compression médullaire, épilepsie, encéphalite, etc.). En outre, dans la sclérose en plaques elle-même, les cultures ne sont positives que si l'or colloïdal est lui-même positif ; d'où la conclusion qu'il existe une relation entre le facteur de précipitation de l'or colloïdal et la présence dans les cultures d'un virus vivant.

Pour terminer, miss Chevassut fait ressortir certaines analogies entre ces cultures et l'organisme considéré comme l'agent causal de la pleuro-pneumonie bovine ; l'étude du nouveau virus paraît importante en ce qui concerne non seulement l'étiologie de la sclérose en plaques, mais aussi le problème plus général des virus filtrants.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Traitement vaccinal spécifique de la sclérose en plaques.

Sir JAMES PURVES STEWART (*Lancet*, 15 mars 1930), après avoir proposé de dénommer *spherula insularis* le virus filtrant observé et cultivé par miss CHEVASSUT à partir du liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de sclérose en plaques, rapporte les effets d'un traitement par autovaccin institué chez 128 malades, dont 70 ont pu être suivis assez longuement. Dans quelques cas peu nombreux, la vaccination a conféré au sérum sanguin une action inhibitrice *in vitro* sur le développement de la *spherula*. Au point de vue clinique, une amélioration s'est manifestée dans 9 cas sur 10 pour les stades initiaux de la maladie, dans 22 cas sur 27 pour les stades moyens, dans 9 cas sur 33 pour les stades avancés. Les résultats sérologiques ont également différé suivant la période de l'affection : pour les 10 malades aux stades précoces, 4 cas de cultures négatives et 8 d'amélioration des réactions à l'or colloïdal et à la globuline ; pour les 27 aux stades moyens, 4 cultures négatives et 21 améliorations des réactions ; pour les 33 aux stades avancés, pas de cultures négatives, mais 20 cas d'amélioration des réactions. Il faut cependant, remarque l'auteur, ne pas perdre de vue la tendance de la sclérose en plaques à des rémissions spontanées ; de plus, on peut espérer un arrêt des progrès de la maladie, mais non pas une restauration des formations nerveuses déjà dégénérées.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Effets pathologiques et biochimiques de l'injection de cultures du « virus » provenant du liquide céphalo-rachidien de malades atteints de sclérose en plaques.

J.-A. BRAXTON HICKS, F.-D.-M. HOSKING et sir J. PURVES STEWART (*Lancet*, 22 mars 1930), après avoir décrit certains points de la fabrication du vaccin, rapportent des expériences tendant à prouver que chez l'homme et le lapin l'injection intraveineuse dudit vaccin détermine dans le sérum la formation de substances inhibitrices, mais qu'il n'en est pas de même chez le singe. On ne constata pas de phénomènes de fixation du complément chez les sujets atteints de sclérose en plaques ou ayant reçu du vaccin, ni avec le sérum des lapins soumis à des injections de virus. L'injection de fortes doses de virus vivant n'est suivie d'aucun résultat nuisible immédiat ; chez deux singes on observe pourtant, environ dix mois après, des dénégérescences médullaires qui, sans qu'on les identifie formellement comme une sclérose en plaques, donnent cependant à réfléchir. C'est très probablement par la voie intraveineuse qu'on obtiendra les meilleurs résultats expérimentaux.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Observations sur la sclérose en plaques.

A.-C. RANSOME et H. SMITH (*Lancet*, 25 oct. 1930) ont appliqué la technique de culture de miss K. CHEVASSUT à 12 cas de sclérose en plaques : dans 11 cas, l'ensemencement du liquide céphalo-rachidien sur milieu de Hartley à pH 7,6 a donné des sphères et des granulations extra-sphérulaires identiques à celles obtenues par miss Chevassut ; le seul cas qui ne donna pas de sphères était cliniquement stationnaire depuis très longtemps et présentait une courbe d'or colloïdal très faible dans son liquide céphalo-rachidien. Les témoins employés (milieu de Hartley non ensemencé ou ensemencé avec des liquides céphalo-rachidiens provenant de 4 cas de tabes) ne donnèrent pas de sphères. Les auteurs insistent sur les précautions d'asepsie nécessaires pour éviter la contamination des liquides étudiés. Ils ont préparé et administré par voie intraveineuse 11 autovaccins, et se proposent de suivre périodiquement le liquide céphalo-rachidien des malades ainsi traités. Leurs recherches semblent confirmer l'existence d'un virus filtrant vivant dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de sclérose en plaques, la *spherula insularis*, donnant par culture sur milieu spécial des colonies et des sphères isolées, avec et sans granulations.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Recherches cliniques sur les maladies congénitales du cœur.

Naotoshi Hoshi (*The Journal of Oriental Medicine*, juillet et septembre 1930) a observé en quatre ans, parmi 2 407 malades, 110 cas d'affections cardiaques congénitales, la plupart chez de jeunes enfants. Les garçons étaient en majorité, mais le taux de la mortalité a été plus élevé chez les filles ; les premiers-nés formaient 50 p. 100 des malades, les derniers-nés 32 p. 100. Chez un grand nombre, on trouvait des antécédents héréditaires chargés : syphilis (39 p. 100), tuberculose (33 p. 100), intempérance du père (33 p. 100), asthme de la mère (25 p. 100). La mortalité s'est élevée à 24 p. 100 : 47 p. 100 des morts en bas âge sont attribuées à la pneumonie, 89 p. 100 dans la seconde enfance à la tuberculose.

L'examen de 58 cas aux rayons X montra que le cœur était plus volumineux que la normale dans 86 p. 100. Le pronostic est plus mauvais quand cette augmentation de volume du cœur s'accompagne de cyanose, la mortalité atteignant alors 67 p. 100 ; mais, en dépit d'un cœur plus volumineux, le pronostic n'est pas aussi mauvais quand il n'y a pas de cyanose. En cas de cyanose, le rétrécissement pulmonaire est la malformation la plus fréquente (35 p. 100), l'insuffisance et la sténose de la tricuspide et de la mitrale viennent ensuite (19 p. 100) ; dans les cas sans cyanose, la persistance du canal artériel viendrait en tête (39 p. 100), et la communication interventriculaire viendrait ensuite (19 p. 100).

L'examen électro-cardiographique de 11 cas montra deux fois une dégénérescence du myocarde, et le plus souvent (dans 8 cas) un affaiblissement du myocarde. Dans plus de la moitié des cas, il y avait prédominance du ventricule droit, mais dans deux cas il y avait prédominance gauche.

Félix-Pierre Merklen.

Rapports entre la sécrétion biliaire et la présence de bacilles dans le duodénum.

Chia Lien Yuan (*The Journal of Oriental Medicine*, août 1930) a trouvé une relation étroite entre la sécrétion biliaire et l'existence de bacilles dans le duodénum, au cours d'études expérimentales faites sur des chiens et des lapins : s'il y a peu ou pas de bacilles dans le duodénum de l'animal normal, on trouve des colibacilles, ainsi que d'autres bactéries, dans le duodénum de l'animal chez lequel on a fait une fistule biliaire ou une ligature des voies biliaires, et les bacilles ne disparaissent pas du duodénum si l'on administre par voie buccale sa propre bile à l'animal porteur d'une fistule biliaire. Si la fistule biliaire est faite de telle sorte que la bile puisse s'écouler soit hors de l'organisme, soit à l'intérieur du duodénum, le bacille développé dans le premier cas est détruit dans le second cas. Les colibacilles introduits artificiellement à l'intérieur du duodénum ne sont pas retrouvés dans l'intestin vingt-quatre heures plus tard chez un animal normal, tandis qu'ils sont retrouvés chez l'animal porteur d'une fistule biliaire.

Félix-Pierre Merklen.

Diagnostic différentiel de la fièvre typhoïde par le test de la phagocytose.

T. Komiyama et T. Miyamato (*The Journal of Oriental Medicine*, oct. 1930) ont étudié, suivant la technique d'Ohtani, la phagocytose du sang de seize malades admis dans leurs salles d'isolement comme atteints ou suspects de typhoïde. Ils concluent que la méthode d'Ohtani permet un diagnostic différentiel exact et rapide entre la typhoïde et les autres maladies infectieuses (influenza et tuberculose en particulier) ; si l'examen donne un résultat négatif chez un malade après une semaine, on peut certifier qu'il est indemne de typhoïde. Le sang d'un malade atteint de typhus ne donnait pas de phagocytose pour le bacille X^{19}, mais néanmoins le sérum de ce sang agglutinait ce bacille ; il est convenable de rechercher la réaction de Weil-Félix avec le bacille X^{19} dans un cas suspect, dans lequel la réaction de Widal et la phagocytose sont négatives et où la recherche du bacille échoue.

Parmi les nombreuses méthodes de diagnostic de la fièvre typhoïde, celle récemment préconisée par Ohtani (recherche de la phagocytose du sang du malade) est la plus sûre et la plus utile, car elle donne un diagnostic certain et précoce, mais elle est assez compliquée.

Félix-Pierre Merklen.

Sur l'action physiologique de la méthémoglobinisation du sang.

Un grand nombre de corps, minéraux comme les chlorates et les nitrates, organiques comme les phénols nitrés ou aminés, introduits dans le courant sanguin, y transforment l'hémoglobine en méthémoglobine : l'hémoglobine perd ainsi la propriété de former avec l'oxygène une combinaison facilement dissociable au niveau des tissus, et il en résulte une anoxémie qui, se superposant à l'action spécifique des divers agents méthémoglobinisants, participe à leur toxicité.

Jean Roche (*Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, vol. XXXVII, fasc. 4) a cherché à mettre en évidence cette conséquence physiologique de la méthémoglobinisation du sang, soit par la transformation lente du pigment sanguin obtenue par ingestion d'aniline, soit par la transformation très rapide obtenue par injection intraveineuse de triaminophénol.

L'ingestion d'une dose non mortelle d'aniline provoque chez le chien une méthémoglobinisation du sang qui atteint son maximum environ quatre heures après l'ingestion et qui disparaît pratiquement en vingt-quatre heures. La méthémoglobinisation par l'aniline *in vitro* à 37° est beaucoup moins rapide qu'*in vivo*. Dans la méthémoglobinisation lente obtenue par ingestion d'aniline ou par injection intrapéritonéale de triaminophénol, l'animal meurt lorsque les deux tiers environ de son pigment sanguin ont été transformés en méthémoglobine (comme dans l'intoxication oxycarbonée, où la mort se produit quand les deux tiers de l'hémoglobine sont transformés en carboxyhémoglobine). Une injection intraveineuse de triaminophénol produit une mort presque instantanée avec une méthémoglobinisation de 30 à 40 p. 100 seulement; mais la mort est précédée du rythme respiratoire périodique dû à l'anoxémie. La méthémoglobinisation peut donc dans certaines intoxications expérimentales, par l'aniline en particulier, suffire à entraîner la mort par anoxémie.

Félix-Pierre Merklen.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE.

5047-30. — Corbeil. Imprimerie Crété.

L'EXAMEN RADIOLOGIQUE DE LA MUQUEUSE GASTRO-DUODÉNALE

PAR

R. LEDOUX-LEBARD et J. GARCIA CALDERON

C'est souvent lorsque nous croyons, dans un domaine particulier des sciences médicales, avoir acquis des connaissances vraiment étendues et qu'il nous semble presque impossible de voir s'accroître et se modifier beaucoup, qu'un progrès très minime en apparence, et souvent d'ordre strictement technique, vient nous montrer de façon inattendue toute la relativité et toute l'insuffisance de notre savoir.

La radiologie du tube digestif était arrivée, il y a quelques années, à un tel degré de développement qu'il ne paraissait guère légitime d'escompter de nouvelles et importantes avances dans son domaine, et voici qu'au contraire une série de travaux récents nous montre qu'une voie nouvelle, encore à peine explorée et riche de promesses, s'ouvre à nos investigations.

Les perfectionnements, d'ordre essentiellement technique, qui ont déterminé cette orientation répondent à la préoccupation légitime de baser de plus en plus nos diagnostics radiologiques sur *la constatation des signes directs de l'altération anatomique*, sur notre désir *de voir la lésion* et de faire passer à l'arrière-plan les signes indirects. Par là même s'affirme sans cesse davantage, dans la tendance actuelle, la *prépondérance du document radiographique.*

Si la radioscopie s'avère indispensable pour de multiples contrôles, pour certaines interprétations, pour le choix des positions radiographiques, etc., elle reste presque toujours insuffisante, à elle seule, pour établir un diagnostic, alors que bien souvent celui-ci est possible immédiatement par la seule lecture des clichés.

Il est certain qu'avec les habituels et classiques procédés d'examen du moulage opaque et massif des divers segments du tube digestif, procédés qui nous fournissent surtout un certain nombre d'images tangentielles des contours, mais nous permettent rarement d'obtenir une idée exacte de l'ensemble des faces ou de la totalité des parois, beaucoup de lésions doivent passer et passent en effet inaperçues, surtout à leur place initiale, faute de donner une déformation évidente des contours de l'ombre ou parce que la « tache » qu'elles sont susceptibles de produire disparaît dans l'opacité totale du segment opacifié.

Profitant des images cependant quelquefois fournies par hasard, au cours de l'évacuation gastrique, on s'est rendu compte de l'intérêt qu'elles pouvaient présenter et on a cherché à les réaliser d'une façon systématique.

Les nouvelles techniques font apparaître, au contraire, les plus fins détails du *moule*, du « creux » lui-même, c'est-à-dire, dans l'espèce, de la muqueuse de revêtement. C'est ainsi, pour ne citer qu'un exemple relatif au tube digestif, que nous avons vu avec quelle fréquence nous pouvions révéler aujourd'hui au niveau du bulbe duodénal, ces ulcères de face dont l'existence nous échappait autrefois complètement, ou dont nous ne faisions guère parfois le diagnostic que d'après des signes indirects.

Ainsi l'étude de l'image intérieure normale et pathologique des organes creux n'est plus réservée à l'exploration instrumentale (avec ou sans effraction de la paroi) si souvent limitée ou incomplète.

L'examen radiologique du relief muqueux réalisant une sorte d'*endoscopie* par en dehors, s'il nous est permis d'associer des termes en apparence aussi contraires, nous révèle fidèlement les modifications morphologiques de cette surface intérieure et semble se prêter à de multiples et très intéressantes constatations.

Ces considérations s'appliquent à tous les organes « creux », mais nous aurons uniquement en vue, dans cet article, le segment gastro-duodénal du tube digestif.

Les premières observations relatives à l'étude des muqueuses digestives remontent sans doute à quelque vingt ans, avec les travaux de Holzknecht et de von Elischer, mais c'est en réalité de Forsell que datent les premières recherches capitales sur ce sujet, et c'est à ses minutieuses investigations que nous devons les données qui nous permettent d'acquérir aujourd'hui une connaissance exacte, aussi bien anatomique que radiologique, des divers aspects du revêtement muqueux gastro-intestinal.

Nous citerons seulement, parmi les très nombreux travaux consacrés à cette question depuis quelques années à l'étranger, ceux d'Akerlund, de Berg, de Chaoul et de Rendich en insistant sur l'intérêt et l'importance de ceux de Berg en ce qui concerne surtout l'estomac et le duodénum, de Fischer et de Knothe pour le côlon, de Frick et de Kalkbrenner pour l'emploi des colloïdes opaques.

En France, nous rappellerons les intéressantes publications de Béclère et Porcher, de Carnot et Dioclès, parues en partie dans ce journal même,

de Gutmann et Jahiel, et les communications que nous avons nous-mêmes faites devant diverses sociétés.

Technique. — La technique classique d'examen fournit occasionnellement, à qui sait les interpréter et les voir, des images intéressantes et instructives, mais lorsqu'on veut poursuivre l'étude systématique des muqueuses il est utile de la modifier sur bien des points.

Très nombreuses sont d'abord les formules de liquide opaque proposées pour la mise en évidence du relief des muqueuses. Les unes visent à augmenter l'adhérence de la bouillie, sa viscosité, par l'addition de sucre, de gomme adragante ou arabique ; les autres combinent l'administration de petites quantités de corps opaques liquides ou pulvérulents à l'insufflation. Récemment on a introduit dans la pharmacopée radiologique des substances colloïdales à poids atomique élevé.

La technique que nous employons pour l'estomac et le duodénum, celle qui nous semble la plus facile à mettre en pratique et la plus fertile en résultats, se compose des éléments suivants : dilution du liquide opaque, limitation de la quantité ingérée à une ou à quelques gorgées seulement, examen en décubitus avec palpation ou compression directe ou indirecte et choix d'un rayonnement pénetrant.

Nous avons utilisé aussi le dioxyde de thorium colloïdal mis dans le commerce sous le nom d'umbrathor et un produit voisin, le thorotrast. Ces colloïdes, pour lesquels l'adhérence à la muqueuse des particules opaques résulterait de phénomènes complexes, paraissent plus spécialement indiqués pour l'étude de la muqueuse du gros intestin que nous n'envisageons pas ici. Nous signalerons simplement qu'ils fournissent d'excellents liquides opaques pour l'étude de l'œsophage, de l'estomac (Cf. Pl. II, fig. 3) et du duodénum. Il en est de même d'ailleurs de l'urosélectan, et nous n'avons jamais observé d'accidents ni même d'indispositions après l'ingestion de ces divers produits.

L'association de substances opaques et d'air, suivant la technique de Fischer, de Hilpert et de Vallebona, est particulièrement intéressante pour le côlon et pour la vessie. H. Béclère a montré tout le parti que l'on pouvait en tirer dans le diagnostic de certaines lésions gastriques.

Les conditions idéales d'examen qui, lorsqu'elles seront commodément réalisées, donneront toute sa valeur à l'étude des muqueuses, nous semblent être une imprégnation totale et régulière du revêtement, la distension modérée de la cavité par l'insufflation et l'obtention d'images stéréoscopiques rapides qui fournissent des images d'un relief saisissant.

La *préparation* du malade ne comporte pas, comme pour le côlon, de manœuvres bien compliquées. Il faut seulement que l'estomac soit vide. On ne sera d'ailleurs que rarement forcé d'évacuer à la sonde le liquide résiduel, car il suffira souvent, s'il n'est pas trop abondant, d'attendre qu'il soit entraîné dans l'intestin par le passage des premières gorgées de liquide opaque, pour pouvoir procéder aux recherches voulues.

C'est dans la précision de la technique que réside la valeur des résultats obtenus, et ceci est vrai surtout pour l'estomac et le duodénum. La concentration du liquide, la quantité absorbée, le choix de la position d'examen, le massage et la palpation, le dosage de la compression, la technique radiographique, tous ces éléments, dont l'application judicieuse est souvent délicate, concourent à l'obtention de belles images.

Mais leur interprétation suppose une connaissance préalable précise du relief normal des diverses muqueuses avant qu'il soit possible d'en étudier complètement et d'en apprécier, au point de vue du diagnostic, les modifications pathologiques.

Nous décrirons donc ici les aspects normaux — ou subnormaux — de la muqueuse gastrique sans nous arrêter à celle de l'œsophage, moins favorable à ce genre d'examen, sauf dans son dernier segment.

1° **Muqueuse de l'estomac normal.** — Sur le *positif* d'une radiographie en couche mince d'un estomac normal orthotonique, examiné en décubitus ventral, apparaissent des bandes claires de 3 à 5 millimètres de large, séparées les unes des autres par des bandes foncées plus larges. Les lignes claires correspondent à la saillie, dans la cavité gastrique, des plis de la muqueuse, les zones foncées aux sillons qui séparent ces plis et qui retiennent une quantité plus grande de liquide opaque (Pl. I, fig. 1).

Le long de la petite courbure on distingue de deux à quatre plis réguliers qui partent de la région du cardia. Ils descendent parallèlement à la petite courbure, jusqu'à la hauteur de l'angle et divergent en éventail à partir de ce point. Le plus interne peut être souvent suivi jusqu'au pylore (Pl. II, fig. 4). Ce pli est l'un des plus constants et des plus réguliers de l'antre. Dans leur portion verticale, ces plis et surtout le plus interne correspondent au chemin suivi par les aliments ingérés et arrivant dans l'estomac, à la *Magenstrasse* des auteurs allemands (Pl. I, fig. 2).

Sur les faces de la portion verticale d'autres plis sont disposés à intervalles assez régu-

Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3



Fig. 4.

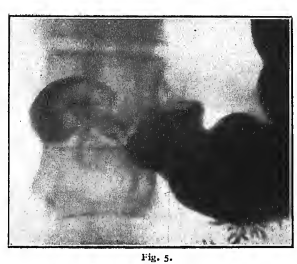


Fig. 5.



liers. Contrairement à ceux de la petite courbure, ils présentent très souvent des sinuosités, d'autant plus accusées que le pli est plus voisin de la grande courbure. Les dentelures si fréquentes et souvent si marquées sur ce bord sont dues principalement à ces sinuosités, accessoirement à l'inflexion des plis longitudinaux qui croisent la grande courbure pour passer de l'une à l'autre face. Ces indentations, qui affectent parfois, sur l'estomac entièrement rempli, une grande régularité, répondent à ce que l'on désignait faussement autrefois, avec Gœdel, du nom de petit péristaltisme.

Sur la grosse tubérosité le plissement a un sens antéro-postérieur, mais ici le dessin se complique par les anastomoses entre plis voisins, ce qui donne parfois à cette région un aspect réticulé à grandes mailles (Pl. II, fig. 3).

L'image du cardia, comme du reste celle de tous les sphincters, est caractérisée par un plissement stellaire.

Le dessin de l'antre prépylorique présente d'assez grandes différences individuelles. Le plus souvent l'autre est parcouru obliquement par des lignes qui partent de l'angle de la petite courbure, divergent en éventail sur les faces pour se réfléchir sur la grande courbure qu'elles traversent d'avant en arrière. Il est fréquent de voir des bifurcations en Y (Pl. II, fig. 3).

Un de ces plis, plus fréquent et plus marqué, le « pli frontière » de Chaoul, sépare la région horizontale du reste de l'estomac (Pl. I, fig. 2).

Les deux courbures de la région prépylorique sont souvent découpées par des incisures plus ou moins profondes sur lesquelles Arisz a insisté. Nous les avons vues parfois persister en dépit du passage de l'onde péristaltique. Ces incisures rappellent, en plus petit, les dentelures du bord externe de la portion verticale.

Dans d'autres cas, le plissement de l'antre est formé de lignes parallèles aux courbures et qui convergent vers le pylore.

Exceptionnellement, la direction des lignes est oblique en haut et à droite de la grande vers la petite courbure et le pylore.

La disposition des plis de la *muqueuse gastrique* normale présente dans ses lignes générales une grande constance qui n'exclut pas, bien entendu, des variations individuelles et des modifications transitoires en rapport avec le péristaltisme, avec la distention de l'estomac ainsi qu'avec l'afflux sanguin et l'activité sécrétoire des périodes digestives. Forsell a montré l'importance de la *muscularis mucosæ* dans la formation du relief de la muqueuse et a insisté sur les variations du dessin qui peuvent résulter de son action. L'excitation du pneumogastrique ou du sympathique exalte ou atténue le relief par l'intermédiaire de la *muscularis mucosæ*.

Nous avons constaté souvent cette mobilité en comparant les images prises au commencement et à la fin d'une série ou bien lors d'examens faits à quelques jours d'intervalle. Elle a, à nos yeux, une grande valeur diagnostique, car elle nous renseigne sur la souplesse ou sur l'infiltration des plis.

Le *canal pylorique*, s'il se projette parallèlement au plan de l'écran, présente pendant son relâchement un ou deux plis très nets. En projection *axiale*, il apparaît comme une tache entourée de plis radiés et circonscrite par une auréole claire : image assez semblable à celle que peut donner un ulcère duodénal de face (Pl. II, fig. 3 et 5).

La disposition générale, le nombre des plis, leur largeur et leurs sinuosités varient suivant le type auquel appartient l'estomac examiné. *L'estomac hypotonique a un relief faible*, souvent peu apparent ; ses plis sont minces, peu sinueux Ils sont au contraire *nombreux, saillants, larges et très sinueux dans l'hypertonie* avec toutes les formes intermédiaires suivant les degrés variables de la tonicité gastrique. Nous avons déjà mentionné les différences dues à la vagotonie et la sympathicotonie.

Le péristaltisme modifie notablement le relief. L'anneau de contraction lisse les contours et ramasse en un étroit faisceau les plis longitudinaux en diminuant la largeur des sillons qui les séparent. En deçà et au delà les lignes divergent.

Il est intéressant de comparer ces données radiologiques à celles que fournit l'examen direct de pièces anatomiques durcies *in situ*. Mais la rapide décomposition cadavérique de la muqueuse, l'absence de tonicité de l'estomac du cadavre, la difficulté d'obtenir des estomacs de sujets normaux, compliquent singulièrement ce travail lorsqu'on veut l'étendre à une série de cas suffisamment nombreux pour avoir une réelle valeur.

2° Muqueuse du bulbe duodénal normal. — La muqueuse du bulbe duodénal, à l'état d'évacuation, présente un plissement fin, tantôt longitudinal, tantôt oblique ou même transversal, mais toujours à traits parallèles. Sur les bords, de petites dentelures peuvent apparaître. Pendant la distension provoquée par le passage du bol, le plissement disparaît (Pl. II, fig. 6).

La partie suprabulbaire de la première portion ainsi que le reste de l'anneau duodénal donnent

un relief semblable à celui du jéjunum, earaetérisé par des découpures fines et profondes, en barbes de plume, dues aux valvules conniventes. Les contractions péristaltiques effacent le plissemeut transversal et font apparaître souvent une striation longitudinale. Nous verrons que des images semblables peuvent être créées par une eompression ou des adhérences. Les coudures, les changements d'orientation des anses, la superposition de leurs ombres, peuvent créer des images, d'interprétation souvent délieate. Nous eiterons les aspects irradiés si fréquents au *genu superius*, les plis tourbillonnants des segments radiographiés en vue axiale, les fausses images diverticulaires par coudure.

Avant de signaler les divers ordres de modifications que les lésions de la muqueuse digestive pourront imprimer aux images en relief, et qui serviront à établir, lorsque l'étude eomplète en aura été achevée, les données sur lesquelles pourra se baser, dans beaucoup de cas, un radiodiagnostic plus complet et plus préeis, citons quelques eauses d'erreurs d'interprétation possibles et qu'il faut connaître.

Tout d'abord le *contenu* de l'estomac peut être responsable des images anormales observées. Si les gaz que l'estomac renferme viennent à se mélanger avec le liquide opaque, il en résulte une mousse, à bulles plus ou moins fines, qui apparaît sous l'aspeet de clartés régulièrement arrondies, de diamètre variable. L'image se rapproche de celle que donnent les polyposes ou certaines gastrites, elle s'en écarte eependant par sa mobilité sous l'influenee de la palpation, des ehangements de position, ete., et par son ineonstance sur les différentes images. Ces aspects pseudo-lacunaires se rencontrent très souvent au niveau de la poche à air gastrique, plus rarement dans l'antre ou le bulbe duodénal.

Dans ces dernières portions, ce sont surtout des résidus alimentaires, aeeumulés à la faveur d'une gêne de l'évacuation, qui peuvent donner des images trompeuses. Iei, encore, la flottabilité des zones claires permet de reconnaître leur origine.

Le liquide résiduel détermine une sédimentation en flocons de la substance opaque, tout à fait comparable à l'aspect grumeleux que peuvent donner l'hyperséérétion ou la gastrite catarrhale.

A eôté de causes d'erreur intragastriques, ce sont surtout, parmi les eauses extrinsèques, les *compressions* et les *adhérences* qui peuvent influeneer le dessin du relief. Les tumeurs de voisinage, les empreintes diverses des organes en relation étroite avec l'estomac ou le duodénum peuvent déterminer des plissements inhabituels ou même des aspects laeunaires (*Pelotten Effeckt* de Berg).

Mais le déplacement de l'ombre gastrique par rapport aux organes qui le compriment, la persistance dans la zone pseudo-lacunaire de quelques plis visibles, l'absence de modification de la muqueuse à son pourtour, sont des éléments dont la constatation permet de reconnaître la cause vraie de la déformation ou tout au moins sa situation extragastrique.

Il sera souvent plus diffieile d'aboutir à une interprétation exaete des modifications que peuvent provoquer les adhérenees : dentelures des bords, orientation anormale des plis, aspeets laeunaires que rien ne permet au premier abord de différencier des laeunes néoplasiques, sont parfois la conséquence de proeessus de périviscérite. Si la modification du relief est *constante*, on peut admettre que la sous-muqueuse ou même la muqueuse participent à la réaction périviseérale.

Nous avons parlé déjà des aspects stellaires des orifices et de eeux qui résultent de l'angulation d'une anse intestinale avec superposition des ombres.

***

Les modifications qu'apporteront au dessin de la muqueuse les affections de l'estomac pourront être purement loeales ou bien s'étendre à une grande partie ou à la totalité de eette tunique. Nous les indiquerons seulement d'une façon générale et un peu shématique, comme prélude à une deseription complète.

Les *altérations locales* sont *topographiques* ou *morphologiques*. Les premières consistent en une déviation du sens normal du relief comme celles que réalise la convergence des plis autour d'un uleère gastrique ou duodénal.

Au niveau de l'antre on observe assez souvent des plis perpendieulaires à l'axe du canal. Ils sont dus, dans quelques cas, à une rétraction provoquée par un uleère de la petite courbure, à des adhérences gastro-pancréatiques. La grande variabilité du relief de eette portion doit cependant nous engager à quelque réserve dans nos conelusions.

Les sutures opératoires exereent souvent une traction avec formation de plis. La suture en bourse le surjet de gastro-entérostomie, déterminent un froncement de la muqueuse et un plissement anormal. La convergence du relief vers la bouche de gastro-entérostomie est probablement due à cette cause, mais peut-être aussi à une adaptation de la région à ses nouvelles fonctions.

Les *modifications morphologiques* consistent en une augmentation de la largeur et de la saillie d'un pli ou de plis voisins dans une zone environnante. Si elle s'accompagne de raideur et de fixité du dessin à la palpation et sur les différents clichés de la série, elle acquiert une importance considérable, car elle traduit une *infiltration* localisée qui est peut-être le premier signe d'un cancer que l'examen habituel est impuissant à découvrir.

Plus significative est encore la constatation de l'*interruption brusque* du relief en une zone limitée, d'une lacune, correspondant à une saillie intragastrique, à un bourgeon néoplasique. Parfois autour de cette zone claire les plis sont élargis ou divergents.

Les modifications du dessin étendues à une grande partie ou à la *totalité* de la surface muqueuse peuvent exister seules ou associées aux déformations localisées que nous venons de décrire.

Au point de vue purement radiologique, on peut schématiquement les classer en :

a. Images d'atténuation du relief ;

b. Images d'exagération du relief auxquelles se rattachent par des formes de passage les images nodulaires (Gutzeit), l'état mammelonné, les images des polyposes ;

c. Les *aspects granuleux* qui s'ajoutent au dessin normal et peuvent l'effacer plus ou moins complètement.

L'atténuation du relief traduit l'amincissement des plis et leur aplatissement qui peut aller, dans les gastrites atrophiques, jusqu'à la disparition plus ou moins étendue du dessin.

L'exagération du relief se rencontre soit seule, ce qui correspond aux gastrites hypertrophiques, soit associée au cancer, à l'ulcère gastrique ou duodénal ; ou bien comme conséquence d'une gastro-entérostomie.

Voilà brièvement exposées les constatations que la nouvelle méthode que nous étudions nous fournit.

Quelle est, pour terminer, la place que l'on doit assigner à l'étude de la muqueuse dans le radiodiagnostic? Cette place est désignée par la précision des renseignements que la méthode nous apporte. Instruits par les procédés d'examen habituels sur la topograpgie, la morphologie extérieure et sur la physiologie des organes, nous pouvons demander à l'étude du relief de nous montrer la lésion même dont nous suspectons l'existence et qui échappe à nos investigations. Le diagnostic de l'ulcère duodénal a déjà bénéficié de la méthode. La précocité du diagnostic dans le cas particulier du cancer apporte l'espoir légitime d'une plus grande efficacité de l'intervention chirurgicale. Enfin l'étude des gastrites, des colites est à peine commencée. C'est une étude complexe où la clinique, le laboratoire, l'exploration endoscopique et la radiologie des muqueuses doivent s'associer. La part dévolue au radiologiste n'est pas la moins belle ni la moins fructueuse.

LE DÉPISTAGE PRÉCOCE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

PAR L'EXAMEN RADIOLOGIQUE SYSTÉMATIQUE

PAR MM.

L. DELHERM et **P. THOYER-ROZAT**

Chef — Chef-adjoint

du Service central d'électroradiologie de la Pitié.

Malgré l'importance des mesures prises actuellement pour essayer de combattre la tuberculose pulmonaire, il faut bien reconnaître que le fléau n'est pas enrayé et qu'il continue toujours ses ravages. Le mal est si grand, si profond, que les moyens employés jusqu'à présent restent insuffisants. Il faut faire plus, il faut faire mieux, si l'on veut aboutir enfin à un résultat tangible et rester les vainqueurs de ce nouveau champ de bataille.

Pour lutter efficacement contre la tuberculose, il faut avant tout la dépister aussi tôt que possible, tant pour éviter que le tuberculeux ne contamine son entourage que pour mettre à sa disposition les moyens de cure avec d'autant plus de chances de guérison qu'il sera soigné plus précocement.

Un des moyens les plus sûrs dont nous disposions actuellement pour le dépistage précoce de la tuberculose pulmonaire, c'est l'examen radiologique associé étroitement à l'examen clinique ; pour qu'il soit efficace, il faut qu'il soit systématique, faute de quoi de nombreux tuberculeux resteront encore ignorés — volontairement ou involontairement — et continueront à aggraver leur mal et à le propager autour d'eux.

C'est en partant de ce principe — que nous défendons depuis plusieurs années déjà — que nous avons obtenu de l'administration de l'Assistance publique que les candidates à l'École des infirmières de la Salpêtrière ne soient définitivement admises qu'après contrôle clinique, bactériologique et radiologique de leur état pulmonaire.

Il nous semblait en effet particulièrement inté-

ressant de tenter cette expérience chez des jeunes filles qui professionnellement devaient plus que d'autres être parfaitement sélectionnées : c'était l'intérêt bien compris à la fois des élèves elles-mêmes et de l'administration.

Ce contrôle radiologique a permis d'éliminer chaque année environ 10 à 15 p. 100 des candidates, soit qu'elles aient présenté des séquelles d'affections pleuro-pulmonaires anciennes (grosses brides pleurales, scissurites, grosses calcifications hilaires ou parenchymateuses), soit qu'elles aient été reconnues suspectes de manifestations évolutives (grosses adénopathies diffuses, foyers de densification parenchymateuse plus ou moins étendus).

Depuis que cette élimination rigoureuse est faite, le nombre des cas de tuberculose pulmonaire apparus chez les élèves pendant leur séjour à l'École des infirmières s'est abaissé dans des proportions vraiment impressionnantes : alors qu'il avait atteint 4 cas (sur 110 à 120 élèves) en 1926, il est tombé à zéro pour l'année scolaire 1929-1930. En même temps diminuait le nombre des journées d'hospitalisation ou d'infirmerie pour l'ensemble des élèves et, d'une manière générale, leur santé était meilleure et leur rendement de travail nettement supérieur.

L'idée était donc bonne, et ce sont du reste les mêmes directives qui ont amené de grandes administrations à demander — en complément de l'examen clinique — un examen radiologique du thorax de leur personnel avant de l'engager. Nous espérons également que l'Assistance publique ne tardera pas à suivre ce mouvement qu'elle aurait dû être la première à déclencher.

Les Compagnies d'assurances sur la vie voulant s'entourer de toutes les garanties exigent généralement le même contrôle.

C'est ce même principe qui a fait réclamer dernièrement par le Dr Georges Schreiber, secrétaire général du parti social de la Santé publique, l'examen radiologique systématique de tous les jeunes conscrits.

C'est encore cette idée que l'on retrouve dans l'examen médical prénuptial depuis si longtemps demandé.

Mais alors pourquoi réserver cette excellente mesure à l'âge adulte et quel intérêt n'y aurait-il pas à pratiquer ce dépistage intégral dès l'enfance ? Du point de vue économique, comme du point de vue médical pur, il est plus facile de soigner un enfant qu'un adulte, et les chances de guérison sont infiniment plus grandes chez un enfant pris au stade de début que chez un adulte déjà plus ou moins sérieusement touché.

Nous proposons donc que l'examen clinique et radiologique systématique de tous les enfants des deux sexes soit pratiqué chaque année à la rentrée des classes dans tous les lycées, collèges, écoles et pensions du territoire, partout où il pourra l'être sans grande difficulté, et de consigner les résultats de ces examens successifs sur un carnet de santé.

La conduite de ces examens serait simple.

Après examen clinique pratiqué par le médecin de l'établissement scolaire, un premier triage serait fait par l'*examen radioscopique*. L'examen du thorax à l'écran est indispensable pour étudier la cinématique du poumon : en outre, pour un radiologiste exercé, il est suffisant pour faire un premier triage en trois groupes :

a. *Premier groupe*, comprenant les enfants reconnus sains à l'écran, chez lesquels la clinique, le laboratoire, les signes généraux permettent déjà d'écarter l'hypothèse d'une imprégnation tuberculeuse et dont la famille (ou l'entourage) n'est pas suspecte de tuberculose : ces enfants pourront être soumis à un régime normal de travail et de jeux ;

b. *Deuxième groupe*, où rentreront les enfants présentant à l'écran des manifestations pleuro-pulmonaires avérées : ils seront immédiatement éliminés et traités ;

c. *Troisième groupe :* les *douteux*, pour lesquels il serait nécessaire de compléter l'examen radioscopique de triage par une radiographie, soit que la radioscopie ait révélé chez eux une adénopathie suspecte ou même une imprégnation parenchymateuse légère dont il importe de préciser l'aspect et l'étendue, soit que malgré la clinique, le laboratoire et l'examen radioscopique, qui demeurent négatifs, l'état général douteux de cet enfant, la notion de ses antécédents héréditaires, la crainte d'un entourage suspect, ne poussent à s'entourer de toutes les précautions désirables

Pour cette catégorie de douteux, la radiographie de contrôle est indispensable, sous peine de faire de grossières erreurs de diagnostic. Nous savons tous combien les minimes lésions initiales du parenchyme peuvent passer inaperçues même pour un œil exercé et pour un spécialiste très averti quand elles ne se traduisent à l'écran que par de très faibles modifications de tonalité du parenchyme que l'œil ne saurait différencier. Le film radiographique est autrement sensible que notre rétine : nous y trouverons évidentes ces altérations parenchymateuses restées invisibles à l'écran.

Enfin une dernière raison nous fait insister sur l'utilité d'ajouter dans ces cas la radiographie au dossier individuel à côté du compte rendu

radioscopique : c'est que le film radiographique constitue un document impersonnel et une pièce à conviction indiscutable que l'on aura fréquemment besoin de consulter par la suite, ne serait-ce que pour la comparer avec les examens ultérieurs.

Après cette radiographie de contrôle, les douteux seront :

1° Ou bien reconnus sains et renvoyés avec leurs camarades de même catégorie et soumis au même régime d'études et d'exercices ;

2° Ou bien reconnus porteurs de manifestations parenchymateuses nettes et, comme tels, éliminés et soignés comme il convient ;

3° Ou seulement suspects (hiles réellement chargés, signes d'imprégnation de la première enfance mais paraissant éteinte, scissurite, tramite) et seront alors ménagés, surveillés, envoyés au besoin dans des stations climatiques appropriées, et à la moindre alerte examinés de nouveau : on ne saurait assez insister en effet sur la nécessité qu'il y a de surveiller l'état des poumons chez ces « suspects » par des examens fréquemment répétés.

Et chaque année, si possible, le même dépistage aurait lieu à la rentrée des classes. De la sorte, pas un cas de tuberculose pulmonaire ne devrait, pendant toute la période scolaire, échapper à ce contrôle, dont la valeur est reconnue maintenant par tous les phtisiologues. Ainsi se trouverait réduite ou évitée toute contagion interscolaire par l'élimination rigoureuse de tout sujet reconnu malade. Et pour ceux-ci — et pour leurs parents — c'est la presque assurance que, soignés à temps, ils pourront reprendre rang par la suite avec les bien portants.

Pour les uns, le contrôle médical s'arrêtera à la fin des études primaires, mais se trouvera alors continué par celui que réclameront, à l'embauche de leur personnel, les grandes entreprises industrielles ou commerciales. Pour les autres, il se prolongera jusqu'à la fin des études secondaires et plus loin même pour ceux qui préparent les grandes écoles. Pour tous, ce contrôle jouera à nouveau (au moins pour les hommes), au moment du service militaire, suivant le vœu, rappelé plus haut, du Dr Schreiber ; plus tard enfin, à l'occasion du mariage, un dernier dépistage sera pratiqué chez tous, si l'on veut bien reconnaître un jour la nécessité de l'examen prénuptial.

Grâce au dépistage précoce par l'examen clinique et radiologique systématique, la jeunesse se trouverait mieux défendue contre la contamination de l'âge adulte ; l'orientation professionnelle — aussi bien chez les travailleurs manuels que chez les intellectuels — pourrait être judicieusement aiguillée ; de nombreuses existences seraient ainsi épargnées, et il y a tout lieu d'espérer que la tuberculose traquée, dépistée, chassée enfin, perdrait peu à peu l'importance qu'elle garde encore à l'heure actuelle dans la mortalité générale.

Raisonner ainsi c'est voir grand, nous le reconnaissons ; mais l'expérience a montré qu'on ne peut vaincre la tuberculose avec des demi-mesures : aux grands maux les grands remèdes.

SYNDROME RADIOLOGIQUE PYLORO-DUODÉNAL DE CERTAINES APPENDICITES CHRONIQUES

PAR

G. MAINGOT

Electroradiologiste de l'hôpital Laennec

Il y a des malades dont l'histoire clinique fait penser à une lésion du carrefour sous-hépatique ; les digestions sont pénibles, une sensation nauséeuse, du pyrosis, des lenteurs digestives, une douleur épigastrique tantôt tardive, tantôt sans horaire, suggèrent l'idée d'une affection pylorique, duodénale ou vésiculaire. A jeun, l'estomac peut contenir du liquide. L'état général est médiocre. Le diagnostic clinique est imprécis, on demande au radiologiste de faire le point. Or, conformément aux prévisions cliniques, l'examen radiologique révèle des anomalies gastriques ou duodénales. Certains observateurs concluent à une périduodénite, d'autres parlent d'ulcus, certains de cholécystite. Les interventions sur l'estomac, le duodénum et les voies biliaires sanctionnent le diagnostic. Les opérés souffrent après l'opération comme par le passé jusqu'au jour où une appendicectomie supprime la cause du syndrome clinique et radiologique pyloro-duodénal.

C'est du point de vue radiologique que nous allons étudier le syndrome pyloro-duodénal de certaines appendicites chroniques. L'estomac réagit par des phénomènes moteurs et sécrétoires et le duodénum par des déformations spasmodiques ou inflammatoires.

Voici quelques faits :

M. Rein... se plaint de phénomènes gastro-duodénaux. L'exploration radiologique prouve l'intégrité de l'appareil respiratoire. Rien ne retient l'attention sur le cœur et sur le pédicule vasculaire. L'examen du tube digestif est pratiqué par la méthode du double repas d'Haüdeck. Six heures avant l'exploration, le sujet a pris 200 grammes de gélobarine dans une assiette de bouillie. L'estomac, le duodénum et le jéjunum sont vides. Les sels opaques

sont accumulés dans le défilé iléo-cæcal, le cæcum et le côlon ascendant.

Debout, le fond du cæcum se projette au tiers inférieur de la fosse iliaque droite. Il est gros, bifide par moments. Les pressions avec le distincteur déplacent l'intestin, modifient l'aspect de l'image et ne sont pas douloureuses.

Angle sous-hépatique 3 ou 4 centimètres au-dessus de la crête iliaque.

Segment initial du côlon transverse à côté du côlon descendant.

Pas d'ectasie du côlon ascendant.

Un deuxième repas pris debout derrière l'écran traverse presque instantanément l'œsophage et remplit un estomac en J dont le point déclive est situé 3 centimètres au-dessous de la ligne bisiliaque.

Peu après le repas, de fortes contractions amorcent le flux duodénal.

De face et de profil, aucune déformation n'est visible, ur les contours gastriques.

Le *foyer douloureux de M. Rein... est médian cœliaque.* Il ne contracte pas de rapports intimes avec l'image gastrique, pylorique et duodénale. Des radiographies impressionnées pendant le flux pylorique précisent l'aspect du duodénum. *Quand le bulbe est bien rempli, des déformations affectent la grande et la petite courbure* (fig. 1). La grande courbure porte une encoche de 1 centimètre de profondeur et de 7 à 10 millimètres d'ouverture. La petite courbure est rétractée et tomenteuse. Au centre de la petite courbure se dessine une saillie épineuse de 5 à 6 millimètres. L'extrémité supérieure du bulbe prend un aspect en « feuille de fougère ». Recessus de Cole très longs.

Vingt ou vingt-cinq minutes après le repas, les trois quarts de celui-ci sont passés dans l'intestin grêle. Le flux duodénal est moins violent. Une couche de liquide transparent de 6 ou 7 centimètres surnage dans la grosse tubérosité de l'estomac, il y a de l'hypersécrétion gastrique.

Dans le decubitus dorsal, le fond de l'estomac glisse 8 ou 10 centimètres au-dessus de la ligne bisiliaque, des contractions prouvent la souplesse des courbures; l'aspect du duodénum est imprécis, le fond du cæcum gagne le tiers supérieur de la fosse iliaque, l'angle sous-hépatique subit un mouvement ascensionnel d'égale grandeur. *Pas de douleur à la pression sur le défilé iléo-cæcal.*

Aucune particularité ne retient l'attention dans le décubitus abdominal.

En résumé, M. Rein... a un duodénum déformé : la grande courbure porte une encoche, la petite courbure rétractée et tomenteuse est hérissée par une saillie épineuse de 5 ou 6 millimètres. L'extrémité supérieure du bulbe a l'aspect en « feuille de fougère ». Les recessus de Cole sont anormalement longs. L'évacuation gastrique est rapide. La muqueuse de l'estomac sécrète très abondamment.

Le cæcum est gros, bifide par moments, mobilisable, insensible à la pression.

Le diagnostic d'ulcus bulbaire est très séduisant. Par bonheur, M. Rein... est entre les mains d'un médecin et d'un chirurgien très avertis. D'un commun accord, ceux-ci décident de pratiquer avant tout l'appendicectomie. L'appendice est adhérent et l'opération est laborieuse. A l'appendicectomie et à la libération du cæcum se borne l'intervention chirurgicale. Aujourd'hui M. Rein... est guéri, le syndrome radiologique duodénal était d'origine appendiculaire.

L'observation du Dr Lak... est calquée sur celle de M. Rein... Voici les faits en abrégé. Le Dr Lak... se sent fatigué, vertigineux, nauséeux, il est épuisé dès cinq ou six heures du soir. De temps en temps sa température dépasse 37°,5 et 38°. Des gastralgies surviennent quelques heures après les repas comme les douleurs tardives d'un ulcus. Enfin des douleurs à droite de l'abdomen posent la question de coliques appendiculaires ou néphrétiques.

L'examen radiologique va comporter une étude du tube digestif par la méthode des repas, une cholécystographie, une radiographie de l'appareil urinaire.

L'examen du tube digestif est pratiqué six heures après l'absorption de 200 grammes de gélobarine dans une assiette de bouillie. Au moment de l'examen, l'estomac, le duodénum et le jéjunum sont vides. La queue de la colonne barytée est dans les dernières anses iléales, la tête chemine dans le côlon descendant. Fond du cæcum au tiers inférieur de la fosse iliaque droite. Angle sous-hépatique 3 ou 4 centimètres au-dessus de la crête iliaque. Calibre des côlons droits régulier.

Après un deuxième repas l'estomac revêt debout l'aspect d'un J à petite branche presque horizontale. Le point déclive tombe 5 centimètres au-dessus de la ligne bisiliaque. Le pylore est au point déclive de l'estomac, sur le flanc droit de la deuxième vertèbre lombaire.

De face et de profil, aucune déformation n'est visible sur les contours de l'estomac.

Peu après la fin du repas des contractions énergiques prennent naissance sur la moitié inférieure de l'estomac, parcourent les courbures en prouvant la parfaite souplesse de celles-ci et amorcent le flux duodénal.

Conformément au type bréviligne du sujet, le pylore et le duodénum sont profondément situés. *Des radiographies prises de profil en série pendant l'évacuation pylorique portent une image bulbaire irrégulière; le milieu du bulbe est contracté, le bord supérieur du bulbe est entamé par une encoche d'un centimètre environ de diamètre apparent et de 4 ou 5 centimètres de profondeur. En regard de cette encoche le bord inférieur du bulbe est flou* (fig. 2).

Traversée rapide dans les deuxième, troisième et quatrième portions du duodénum. Premières anses jéjunales au-dessous et à gauche de la grande courbure gastrique.

Une demi-heure environ après la fin du repas une couche de liquide transparent de 2 centimètres s'est collectée dans la grosse tubérosité de l'estomac, exprimant ainsi une assez grande hypersécrétion.

Les douleurs de M. le Dr Lak... se produisent les unes au niveau de la valvule de Bauhin, les autres sur la projection du trou obturateur.

Dans le décubitus dorsal, le palper de la fosse iliaque droite réveille une vive douleur, un repère opaque est placé au centre de la zone anormalement sensible à la pression. L'examen radioscopique prouve que le repère est situé sur le bord gauche du fond du cæcum (fig. 3). A ce moment de l'examen, le fond du cæcum est fortement contracté.

Des radiographies prises sur les différents segments de l'appareil urinaire excluent toute hypothèse de lithiase. Le pôle inférieur du rein gauche descend un peu au-dessous du deuxième costoïde lombaire. Le pôle inférieur du rein droit tombe sur le plan du troisième costoïde lombaire.

Une cholécystographie pratiquée par la méthode de Graham et Cole apprend que le contour vésiculaire est net. La forme, le volume et les rapports de la vésicule biliaire sont normaux. Il n'y a pas de calculs biliaires

radiologiquement visibles. L'image de la vésicule biliaire est disparue sur un dernier cliché pris après ingestion de corps gras.

En somme, le Dr Lak... a des déformations duodénales, de l'hypersécrétion gastrique et des douleurs bien localisées sur l'insertion appendiculaire. Ces constatations conduisent à une appendicectomie après laquelle le Dr Lak... est complètement guéri.

Voici maintenant l'histoire de M. Per... C'est un malade du même groupe, mais l'observation radiologique est un peu différente. M. Per... souffre de l'estomac, les digestions sont pénibles et suivies de gastralgie ; il est nauséeux, fatigué ; il fait de temps en temps des petits accès pyrétiques entre 37°,5 et 38°. Le régime est sans influence sur les phénomènes précités.

Observation radiologique. — Sujet médioligne. Thorax normal.

L'examen du tube digestif est pratiqué six heures après l'absorption de 200 grammes de gélobarine dans une assiette de bouillie; l'estomac, le duodénum et le jéjunum sont vides, la queue de la colonne barytée est dans les dernières anses iléales, au-dessus du pubis, la tête chemine dans le côlon ascendant. Fond du cæcum noyé dans la masse iléale au bas de la fosse iliaque. Calibre des côlons droits normal.

Un deuxième repas pris debout derrière l'écran traverse l'œsophage sans laisser de traces et remplit un estomac en J dont le point déclive tombe 4 ou 5 centimètres au-dessous de la ligne bisiliaque.

A la fin du repas une couche de liquide transparent de quelques millimètres surnage dans la grosse tubérosité et prouve l'existence de liquide de sécrétion à jeun.

De face et de profil, aucune déformation n'est visible sur les contours de l'estomac.

Des contractions prennent naissance sur la moitié inférieure de l'organe, parcourent régulièrement les courbures et amorcent le flux duodénal.

Le bulbe duodénal est bien rempli, il affecte la forme d'un triangle de 2 centimètres de base sur 3 ou 4 centimètres de hauteur, ses bords sont nets, sans retraits ni saillies.

Le mucilage baryté qui a franchi le *genu superius* du duodénum stagne quelques instants dans la deuxième portion du duodénum qui n'est pas dilatée.

Premières anses jéjunales à gauche de la grande courbure gastrique, dans la fosse iliaque.

Pas de point douloureux à la pression sur la surface de projection gastrique, pylorique et duodénale.

M. Per..., localise le siège de ses douleurs au moment de ses crises en deux points : l'un est situé à droite entre le pylore et le côlon ascendant; l'autre à gauche un peu en dehors de la grande courbure gastrique.

Pas de point douloureux sur l'estomac, le pylore et le duodénum.

Une demi-heure environ après la fin du repas une couche de liquide transparent de 2 centimètres surnage dans la grosse tubérosité gastrique.

Le palper de la fosse iliaque droite pratiqué dans le décubitus dorsal met en évidence un point dont la sensibilité est excessive, un repère opaque placé en cet endroit se projette radioscopiquement sur le bord gauche du cæcum-côlon ascendant, à la valvule de Bauhin.

Dans cette observation radiologique il n'y a pas de déformations pyloriques ou duodénales, mais la sécrétion gastrique est très abondante. M. Per... souffre en deux points différents : l'un à droite, entre l'antre prépylorique et le côlon ascendant, l'autre à gauche, un peu en dehors de la grande courbure gastrique. Il n'y a pas de point douloureux à la pression sur l'estomac, le pylore et le duodénum, mais *il y a une vive sensibilité sur le bord gauche du cæcum, à peu près au niveau de la valvule de Bauhin. Ces constatations font conclure à une appendicite.* A l'opération, de grosses lésions appendiculaires confirment le diagnostic.

Dix jours après l'intervention le sujet quitte l'hôpital. Il jouit depuis d'une santé parfaite.

Mlle Vir... est une grande jeune fille longiligne qui paraît fatiguée et qui souffre de l'estomac sans horaires fixes, elle se plaint d'un état nauséeux ; une pesanteur post-prandiale accable le sujet qui est vertigineux et qui de temps en temps fait des petites poussées thermiques.

Lisons l'observation radiologique :

1° *Thorax.* — Thorax long.

Cœur en goutte.

Sinus costo-diaphragmatiques profonds.

Respiration surtout costale.

Pas de défauts de la transparence pulmonaire.

Cœur et vaisseaux sans anomalies.

2° *Abdomen.* — Habitus vertical.

Des collections gazeuses discrètes permettent d'apercevoir le contour splénique (aire de projection de la rate normale), et le pôle inférieur du rein droit, ce dernier tombe debout sur la ligne bisiliaque. Mlle Vir... prit six heures avant l'examen 200 grammes de gélobarine dans une assiette de bouillie. *Un quinzième environ de ce repas demeure encore dans l'estomac.* Le sulfate de baryum qui a franchi le pylore chemine dans l'iléon et dans le cæcum. Debout, le fond du cæcum tombe au bas de la fosse iliaque droite et se confond avec l'iléon.

Un deuxième repas pris debout derrière l'écran traverse l'œsophage sans laisser de traces et remplit un estomac en J anormalement long. Point déclive 3 ou 4 centimètres au-dessus du pubis. Pylore sur le bord droit de la colonne vertébrale, entre la quatrième et la cinquième vertèbre lombaire.

La distance entre l'extrémité supérieure et l'extrémité inférieure de l'estomac atteint 25 centimètres.

Peu après le repas l'autre est étranglé par des contractions qui progressent lentement et n'amorcent pas tout de suite le flux duodénal.

De face et de profil, aucune déformation n'est visible sur les contours gastriques.

Il est facile, d'un coup de distincteur, de remplir le bulbe duodénal, mais le contenu bulbaire retombe dans l'estomac dès que cessent les manœuvres d'expression, le pylore est insuffisant.

Des radiographies prises en série apprennent que le bulbe duodénal est mal rempli. Les clichés ne portent aucun signe d'altération des contours bulbaires.

Le bulbe duodénal a la forme d'un doigt de gant, la longueur bulbaire est d'environ 5 centimètres, la largeur est de 1 ou 2 centimètres. Pas d'ectasie sous-vatérienne du duodénum.

Angle duodéno-jéjunal sur le bord gauche de la troisième vertèbre lombaire.

Premières anses jéjunales à l'extrémité supérieure de la crête iliaque, à gauche de la grande courbure.

Pas de foyer douloureux à la pression sur la surface de projection gastrique, pylorique et duodénale.

Une demi-heure environ après le repas opaque, il ne s'est pas encore collecté de liquide transparent dans la grosse tubérosité, donc il n'y a pas eu d'hypersécrétion gastrique.

Décubitus dorsal. Le palper de l'abdomen est particulièrement douloureux à droite de l'ombilic. Un repère opaque est placé sur le point le plus sensible à la pression. L'examen radioscopique apprend que le repère se projette sur le bord gauche du côlon ascendant, un peu au-dessus de l'angle sous-hépatique. En réalité, le point douloureux s'étend plus bas que le repère, jusqu'à la valvule de Bauhin.

En somme et vue au point de vue radioscopique, Mlle Vir... est une allongée ptosique chez qui une certaine quantité de sulfate de baryum demeure encore dans le fond de l'estomac six heures après un repas opaque. L'évacuation est anormalement lente. Le bulbe duodénal se remplit mal ; il y a de l'insuffisance pylorique, la longueur bulbaire excède un peu la moyenne, le *genu inferius* n'est pas ectasié. La douleur de la fosse iliaque droite est une douleur qui occupe sur le cæcum le siège de la douleur appendiculaire.

Mlle Vir... vient d'être appendicectomisée, nous croyons à sa guérison complète.

Mme Mont... souffre depuis longtemps. Elle a du pyrosis, des gastralgies très violentes qui surviennent par intermittences et qui sont souvent accompagnées d'une petite élévation de température, elle est constipée, la pression de l'abdomen provoque une vive douleur un peu au-dessus de l'ombilic à droite de la ligne médiane, la pression est également douloureuse au point de Mac Burney. Entre temps sont survenues de très abondantes hématémèses.

Dernièrement Mme Mont... s'est alitée avec des vomissements et de fortes coliques, la température oscillait autour de 38°. Le point de Mac Burney est très douloureux à la pression. Quand les phénomènes aigus sont passés, l'exploration radiologique permet d'échafauder l'observation suivante :

1° *Thorax.* — Thorax long. Bonne cinématique respiratoire.

Sur l'écran radioscopique, la transparence pulmonaire est uniforme.

Ombre cardio-vasculaire normale.

2° *Tube digestif.* — Un repas opaque pris six heures avant l'examen est amoncelé au bas de l'abdomen, dans l'iléon. L'estomac, le duodénum et le jéjunum sont vides. *La tête de la colonne opaque n'a pas encore franchi la valvule de Bauhin.*

Un deuxième repas pris debout derrière l'écran traverse régulièrement l'œsophage et remplit l'estomac sans entraîner une quantité d'air anormale. Estomac en J. Point déclive 5 ou 6 centimètres au-dessous de la ligne bisiliaque.

Dès la fin du repas l'évacuation pylorique s'effectue abondamment.

Des clichés sont impressionnés en série sur la région pyloro-bulbaire. *L'examen des clichés apprend que le bulbe duodénal est très déformé : la grande courbure est entamée par une encoche de 10 millimètres d'ouverture et de 18 ou 20 millimètres de profondeur. Cette encoche produit une sténose médio-bulbaire en regard de laquelle la petite courbure est rétractée. Le haut du bulbe est large et affecté par de l'aspect en feuille de fougère.* Pas de diverticule appréciable, pas de tache permanente après évacuation bulbaire (fig. 4).

Le foyer douloureux de Mme Mont... est situé sur la projection de la deuxième portion du duodénum. Le bas de la deuxième portion du duodénum est modérément dilaté, le sulfate de baryum stagne dans cette petite ectasie.

Bonne souplesse des courbures gastriques. Pas de lacune. Pas de diverticule.

Vingt minutes après le repas opaque, une couche de liquide transparent de 20 millimètres collectée dans la grosse tubérosité de l'estomac prouve l'abondance de la sécrétion gastrique.

Le palper de l'abdomen est particulièrement douloureux à droite de l'ombilic, au bas de la fosse iliaque et sur la projection de l'extrémité inférieure du foie.

Deux repères sont placés, l'un sur le point douloureux supérieur, l'autre sur le foyer douloureux inférieur.

Le foyer douloureux supérieur est situé sur le bord gauche du défilé iléo-cæcal (fig. 5), l'autre foyer douloureux est situé à droite du *genu superius* du duodénum, en pleine zone opaque.

Sous l'influence du décubitus, les différents viscères abdominaux subissent l'ascension habituelle. Pas de particularités décelables.

Vingt-quatre heures après la dernière prise de sulfate de baryum, la queue de la colonne barytée est dans le cæcum et le côlon ascendant. La partie droite du côlon transverse n'est pas injectée de sels opaques; au contraire, la partie gauche du côlon transverse est bien visible. Des collections gazeuses discrètes situent l'angle splénique 6 ou 7 centimètres au-dessous du diaphragme.

La tête de la colonne barytée chemine dans le côlon pelvien et le rectum. Entre temps, une selle barytée.

Le palper de l'abdomen réveille de la douleur en de nombreux points de la fosse iliaque droite. Un repère opaque est placé à l'endroit où la douleur est la plus grande. Un autre repère est placé un peu plus haut à droite de la ligne médiane, en un autre point également douloureux.

Radioscopiquement, le premier repère se projette sur le bord gauche du cæcum-côlon ascendant, au siège présumé de la valvule de Bauhin. L'autre point douloureux est situé sur le bord droit de la troisième vertèbre lombaire, en un point sans rapports avec les parties visibles du tube digestif.

Le passage dans le decubitus a fait remonter le fond du cæcum au tiers moyen de la fosse iliaque.

Les pressions avec le distincteur réveillent également une sensibilité très excessive sur le segment gauche du côlon transverse.

Etude du foie et des voies biliaires. — Des radiographies sont impressionnées dans le décubitus abdominal et dans le décubitus dorsal sur la projection des voies biliaires et de la loge rénale droite. L'examen des clichés ne révèle pas de calcul biliaire visible.

Des radiographies sont impressionnées dans le décubitus dorsal et dans le décubitus abdominal seize, dix-sept et dix-huit heures après l'ingestion de 4 grammes de radiotétrane.

Cholécystographie positive. La vésicule se projette au niveau des deuxième et troisième costoïdes lombaires. Son opacité n'est pas très grande.

L'appendicectomie est décidée. A l'opération, le cæcum est entouré d'adhérences, l'appendice est coupé. Actuellement la malade est guérie et supporte un régime alimentaire normal.

***

Les quelques observations que nous venons de rapporter sont prises parmi beaucoup d'autres. Toutes se ressemblent ; les unes et les autres mettent en lumière quatre types d'anomalies du ressort du radiodiagnostic des *anomalies appendiculaires*, une *hypersécrétion de l'estomac*, *des anomalies motrices et des stases gastriques*, des *déformations duodénales*.

Arrêtons-nous successivement sur chacun de ces symptômes.

Anomalies appendiculaires. — Un jour viendra où nous pourrons voir fidèlement l'appendice aux rayons X. Dans l'état actuel du radiodiagnostic, l'image indiscutable et précise de l'appendice vermiculaire est une rareté. Les moyens préconisés pour obtenir le remplissage appendiculaire par le sulfate de baryum ou ses succédanés n'ont qu'une efficacité accidentelle. Mais si l'appendice n'a qu'une représentation radiologique exceptionnelle, nous pouvons toujours repérer l'insertion appendiculaire : cette insertion se fait un peu au-dessous de la valvule de Bauhin, or l'abouchement de l'iléon dans le cæcum est une perspective radiologique courante. Par la méthode du repas opaque, c'est six ou huit heures après l'ingestion des préparations barytées ou bismuthées qu'il y a le plus de chances d'avoir un bon remplissage opaque du défilé iléo-cæcal et du cæcum.

Il est utile de pratiquer la radioscopie des malades debout, il est indispensable de terminer par une analyse soigneuse dans le décubitus dorsal. Les manœuvres avec le distincteur écartent le cæcum et le défilé iléo-cæcal. Quand l'appendice et le défilé iléo-cæcal pendent autour du cæcum, l'appendice est plus étroit que le défilé iléo-cæcal, le trajet de l'appendice est plus capricieux ; le défilé iléo-cæcal fait suite à l'iléon, il prend la forme d'un crochet ou d'un *s* italique ; il change d'aspect parce qu'il se vide vite et se remplit lentement, ou inversement.

Pour étudier les appendices, les repas sont plus instructifs que les enema opaques ; le lavement opaque ne remplit l'iléon que dans les insuffisances de la valvule de Bauhin, il n'apprend rien sur la vitesse de la traversée du chyle de l'iléon dans le cæcum. Il déforme les côlons droits, il les déplace, il les présente avec une morphologie et des rapports qui ne sont pas physiologiques. Le palper de la région iléo-cæcale n'est pas aussi fructueux quand les côlons sont distendus par l'enema. A notre estime, le lavement dans le diagnostic de l'appendice est un pis-aller ou un complément d'information après l'étude par la voie haute.

Dans le syndrome radiologique pyloro-duodénal de certaines appendicites chroniques, l'exploration de la fosse iliaque droite est le pivot du diagnostic. Si la fosse iliaque est indolore, si le transit digestif, si les rapports et la morphologie, si les réactions iléo-cæcales sont normaux, rien, du point de vue radiologique, ne permet de conclure à une appendicite chronique. En cas contraire, l'appendice mérite d'être suspecté et considéré comme la cause des phénomènes pathologiques observés. D'où la nécessité absolue de compléter toutes les explorations gastro-duodénales qui n'imposent pas un diagnostic indiscutable par l'étude de la région cæco-appendiculaire.

Chez les individus normaux, non purgés au préalable, les sels opaques remplissent la fin de l'iléon et le cæcum six heures après l'ingestion du repas opaque. L'étude iléo-cæcale a donc pour horaire théorique la sixième heure après le début de l'examen. Pour gagner du temps, nous préférons faire prendre au malade un premier repas six heures avant l'examen ; nous commençons par analyser les signes fournis par cette première colonne barytée, puis nous administrons séance tenante un deuxième repas ; celui-ci sert à l'étude de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum et du jéjunum. Il arrive que le premier repas prenne du retard et que le cæcum ne soit pas encore visible à l'heure du rendez-vous derrière l'écran. Ce retard mérite de retenir l'attention, il est quelquefois symptomatique de l'appendicite. Nous administrons quand même le deuxième repas et, pendant l'étude des parties hautes du tube digestif, le premier repas franchit les côlons droits. La méthode du double repas opaque, bonne chez les médiolignes, est excellente chez les longilignes. Le type bréviligne est une contre-indication à cette façon d'agir ; chez les bréviligues le pylore, le duodénum et l'angle sous-hépatique des côlons sont si près les uns des autres que les côlons droits gorgés de sels opaques cachent le pylore et le duodénum.

Si l'étude de la fosse iliaque droite est pratiquée par la méthode du lavement opaque, il faut avoir présents à l'esprit quelques principes tels que ceux-ci : c'est avant l'injection du lavement qu'il faut palper le malade pour percevoir et repérer les hyperesthésies, les anomalies de forme et de résistance. Le lavement opaque administré dans le décubitus dorsal provoque une ascension presque constante des côlons droits et du côlon transverse. Les rapports coliques ne sont plus les rapports physiologiques. Quand les côlons

sont très distendus par l'enema, ils deviennent fixes, les changements d'attitude modifient peu ou même ne modifient plus leurs rapports. Par exemple, le passage du décubitus dorsal à l'habitus vertical ne fait pas tomber le cæcum et l'angle sous-hépatique à l'endroit qu'ils occupent habituellement debout. Enfin, c'est une faute de ne pas jeter un nouveau coup d'œil radiologique sur l'abdomen après tentative d'évacuation du lavement.

Au lavement revient l'avantage de faire apprécier la dilatabilité colique, l'insuffisance de la valvule de Bauhin et les fins détails des contours intestinaux.

En tout cas, que le sujet soit examiné par repas ou par enema, que l'appendice soit ou non dissociable, qu'il soit ou non plein de sels opaques, peu importe, l'insertion appendiculaire est immédiatement au-dessous de la valvule de Bauhin : un foyer douloureux à la pression sur l'insertion appendiculaire, un foyer douloureux qui suit le déplacement de cette insertion dans les changements de position du cæcum est un foyer douloureux appendiculaire.

Le radiodiagnostic même quand l'appendice est invisible est susceptible de donner un ensemble symptomatique d'appendicite. Quoique fait de signes indirects, le tableau vaut un bon témoignage ; voici quelques-uns de ses caractères.

Il y a des retards à l'arrivée du repas opaque dans le cæcum ; ce dernier n'est pas encore visible six heures après le repas baryté habituel.

Le défilé iléo-cæcal est parfois coudé par des adhérences secondaires à la péritonite appendiculaire. Le calibre du défilé iléo-cæcal n'a pas la régularité normale. Comme un coin qui repousse une paroi souple, la valvule de Bauhin s'encastre profondément dans le cæcum. Le cæcum de l'un de nos malades est bifide ; chez certains le cæcum est contracté, parfois les manœuvres de palper et de dissociation provoquent la contracture quand celle-ci ne les précède point. Mais hâtons-nous d'ajouter que tous ces signes sont contingents et que, hormis la douleur nettement exprimée, aucun d'eux pris isolément n'autorise la conclusion « appendicite ».

Abordons maintenant l'étude des symptômes gastriques et duodénaux des appendicites que nous envisageons dans cet article.

Propriétés des repas opaques employés pour la recherche du syndrome gastro-duodénal de certaines appendicites. — Pour répondre aux besoins du radiodiagnostic, les repas opaques doivent avoir des qualités spéciales. Il faut qu'ils soient stables : si le sel opaque, par exemple le sulfate de baryum, décante au fond de la préparation, la masse du mélange cesse d'être homogène, les parties basses sont impénétrables aux rayons X, les parties hautes sont trop claires. En bas, l'excès d'opacité ne nuit pas ; en haut, l'excès de transparence est gênant, il ne contraste pas assez avec les ombres juxtaposées et risque de faire croire à des rétentions alimentaires ou à des hypersécrétions de la muqueuse.

Nous exigeons que nos préparations opaques aient encore d'autres propriétés : nous les voulons plus denses que l'eau et peu miscibles à l'eau, pour que les liquides alimentaires et les liquides de sécrétion surnagent au-dessus d'elles en formant une couche bien différenciée du repas opaque.

Les préparations qui exciteraient la sécrétion gastrique ou que le suc gastrique décomposerait seraient mauvaises : les premières apporteraient un élément perturbateur dont il faudrait tenir compte pour l'interprétation des faits observés, les autres en se décomposant pourraient perdre leur stabilité et faire des sédimentations.

Ainsi l'attitude de l'estomac est-elle bien différente avec le menu d'un dîner fin ou avec 300 centimètres cubes de bouillie de sulfate de baryum. D'ailleurs, même s'il était très opaque aux rayons X, le menu d'un gourmet ne conviendrait pas à nos examens, son action propre nous dérouterait ; plaisant aux uns, flattant moins les autres, il aurait sur un organe comme l'estomac, sensible aux excitations psychiques, aux impressions gustatives et à la composition du contenu gastro-intestinal lui-même, une emprise trop grande et trop régie par la personnalité du patient. Nos repas opaques sont plus inertes ; nous voudrions qu'ils aient chez tous les sujets les mêmes effets excito-moteurs ; nous pourrions ainsi établir entre tous nos examens une constante de circonstances telle que toutes les conditions soient fixes à une variante près, l'état pathologique. L'expérience faite en ajoutant un peu de gélobarine aux repas journaliers confirme toutes ces considérations. Les repas alimentaires ne passent pas au rythme et à la vitesse d'un mélange de gélobarine et d'excipient neutre tels que la purée, la bouillie et le mucilage. Tout ce que nous dirons sur les rétentions opaques et les hypersécrétions s'applique aux sels opaques en suspension dans l'excipient neutre, le tout formant environ 300 centimètres cubes.

Les repas opaques conformes à toutes ces exigences sont denses, pâteux, constitués par des

Fig. 1.
A, antre prépylorique ; B, bulbe duodénal (déformé) ; C, deuxième portion du duodénum.

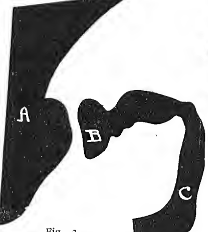


Fig. 2.
Estomac et duodénum de profil. A, estomac ; B, bulbe duodénal ; C, deuxième portion du duodénum.

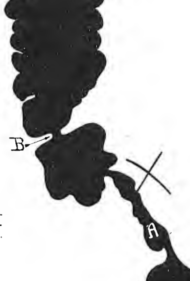


Fig. 3.
X, foyer douloureux ; A, défilé iléo-cæcal ; B, contraction du cæcum.



Fig. 4.
A, estomac ; B, bulbe duodénal déformé ; C, deuxième portion du duodénum.

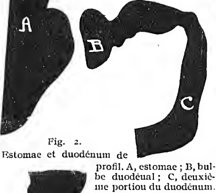


Fig. 5.
X, point douloureux ; A, défilé iléo-cæcal déformé ; B, cæcum contracté.

Fig. 6.
Schéma des lymphatiques.

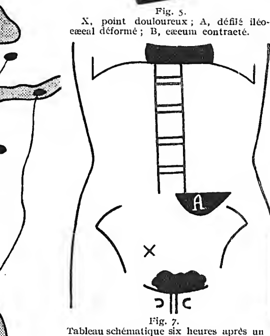


Fig. 7.
Tableau schématique six heures après un repas opaque.

A, résidu baryté gastrique. Retard à l'arrivée du repas opaque dans le cæcum ; X, point douloureux à la pression dans la fosse iliaque droite.

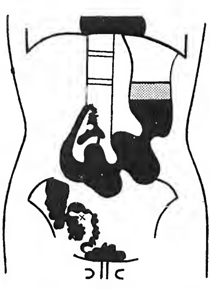


Fig. 8.
Tableau schématique. Hypersécrétion et hyperkinésie gastriques. Canal pylorique excentré. Bulbe duodénal déformé.

Ectasie sous-vatérienne du duodénum. Défilé iléo-cæcal irrégulier. Foyer douloureux à la valvule de Bauhin. Cæcum déformé et contracté.

**

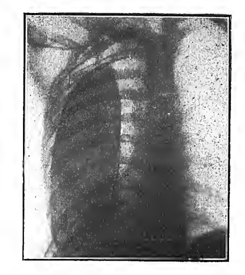


Fig. 1.



Fig. 3.

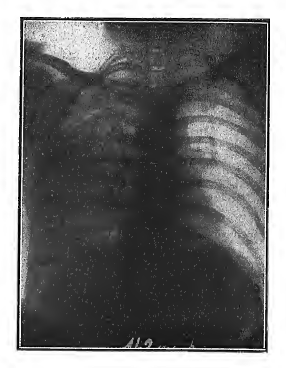


Fig. 2.

incorporations de sels opaques à de la bouillie de farine ou à des mucilages.

Voici quelques formules :

Sulfate de baryum pour examen radiologique	100 grammes.
Ou carbonate de bismuth	100 —
Ou mieux gélobarine	200 —
Bouillie ou purée de pomme de terre ou purée de marron ou phosphatine........ Q. s. p.	300 centimètres cubes.

Sulfate de baryum pour examen radiologique	100 grammes.
Ou mieux gélobarine	200 —
Eau	250 —
Mucilage à la gomme adragante.	Q. s. p. lier à consistance semi-pâteuse.
Aromatiser. *Ad libitum.*	

En moyenne, nous donnons 300 centimètres cubes de mélange et nous sommes obligés de nous ingénier pour faire oublier aux malades que nous leur offrons une pâtée sans attrait.

Hypersécrétion gastrique dans le syndrome gastro-duodénal de certaines appendicites chroniques. — Avec les repas que nous préconisons, les anomalies de sécrétion sont faciles à voir. Le suc gastrique vient surnager le repas opaque et former entre celui-ci et le gaz de la grosse tubérosité une *couche intermédiaire* grisâtre ; cette *couche intermédiaire* n'a pas l'opacité de la préparation barytée et n'a pas non plus la transparence gazeuse de la poche à air gastrique. La limite supérieure et la limite inférieure de la couche intermédiaire sont parfaitement horizontales quand le sujet est debout. Si nette que soit la couche intermédiaire, il est quand même nécessaire de savoir regarder et différencier les faux-semblants. Il y a des gens chez qui la face antérieure et la face postérieure de l'estomac arrivent presque au contact l'une de l'autre. Près du niveau supérieur du repas opaque les deux faces sont si rapprochées qu'il ne reste plus entre elles qu'un écran mince et peu foncé de sels opaques, celui-ci n'a plus l'opacité de la masse barytée du fond de l'estomac et n'a pas non plus la transparence de la poche à air. L'image prend une apparence trompeuse de couche intermédiaire qui n'existe pas. La méprise n'est plus possible quand on relève le fond de l'estomac. Soulever le fond de l'estomac, c'est écarter la face antérieure et la face postérieure et donner au segment vertical de l'organe une forme à peu près cylindrique ; les parois qui tout à l'heure étaient très rapprochées l'une de l'autre s'écartent. L'épaisseur de la préparation barytée atteint parfois la même valeur, la pseudo-couche de liquide transparent disparaît instantanément.

Quand au contraire il y a du liquide de sécrétion accumulé au-dessus du mucilage baryté, la couche intermédiaire persiste pendant les manœuvres de rétraction gastrique, elle est cylindrique et le volume est facilement appréciable.

Quelquefois, dès la fin du repas opaque une petite couche de liquide transparent prouve que l'estomac n'était pas vide à jeun. La méthode du double repas opaque résout instantanément la question de savoir si le liquide qui surnage au-dessus de la gélobarine est un liquide de stase ou de sécrétion. Si l'estomac est complètement vide de gélobarine avant le deuxième repas, la couche intermédiaire n'est pas du liquide de rétention ; en cas contraire, il y a possibilité de rétention.

De temps en temps le liquide de sécrétion augmente à vue d'œil ; habituellement, dans le syndrome que nous décrivons ce n'est qu'après quelques minutes, voire même après une demi-heure, trois quarts d'heure que l'on voit au-dessous de la poche à air une couche intermédiaire de 1, 2, 3 ou 4 centimètres.

Les anomalies de motricité et d'évacuation dans le syndrome gastro-duodénal de certaines appendicites chroniques. — Certains malades dont nous avons relaté les observations ont des anomalies de motricité gastrique. Mlle Vir... a des contractions faibles, son pylore est béant. L'estomac de M. Rein... au contraire est segmenté par des ondes qui étranglent presque complètement la lumière gastrique et progressent rapidement vers le pylore. Il n'est pas rare d'assister à des alternatives d'hyperkinésie et d'hypokinésie. L'estomac n'est pas toujours vide en six heures, il y a de la stase.

Nous définissons par stases ou rétentions barytées gastriques la présence de sels opaques dans l'estomac six heures après l'ingestion de 300 *centimètres cubes de mélange de* 100 *grammes de sulfate de baryum en poudre ou de* 200 *grammes de gélobarine dans un excipient neutre.*

Quand il y a stase barytée, l'ingestion d'un nouveau repas opaque est habituellement suivie de contractions fortes et efficaces. L'évacuation pylorique s'effectue abondamment, puis dix minutes, un quart d'heure plus tard l'estomac reste akinétique, le flux pylorique ne coule plus et cette akinésie chez certains sujets se prolonge si longuement que l'évacuation ne s'effectue plus dans les délais normaux. Il y a stase barytée gastrique et la stase est du type paradoxal.

La quantité de sels opaques retenue dans l'estomac est éminemment variable ; il est rare, dans le syndrome gastro-duodénal des appendicites chroniques, d'observer de fortes rétentions; il reste au plus la moitié du repas opaque. Fréquemment la stase n'est que le dixième, voire même le vingtième du mélange baryté pris six heures avant l'examen. Ces stases sont exceptionnelles chez les brévilignes; chez les longilignes, elles s'expriment par une image en hémidisque située au-dessous de la ligne bisiliaque. Tantôt les contractions déforment la circonférence de l'hémidisque, tantôt l'akinésie est complète. Ces rétentions barytées ne sont jamais accompagnées d'une augmentation importante de la capacité gastrique. C'est une différence fondamentale entre les stases que nous étudions et les stases des sténoses pyloriques à la période d'état.

Les hypersécrétions et stases barytées des appendicites chroniques n'ont en vérité pas de physionomie propre. Les ulcères gastriques et duodénaux, les périduodénites, les cholécystites se manifestent par les mêmes perturbations motrices et évacuatrices.

Déformations duodénales dans le syndrome gastro-duodénal des appendicites chroniques. — Les déformations du bulbe duodénal sont les symptômes radiologiques les plus troublants dans le syndrome gastro-duodénal de certaines appendicites. La découverte de ces déformations, qui sont quelquefois difficiles à voir, récompense la patience et le savoir-faire. Chez les sujets médiolignes et longilignes, le bulbe duodénal tout près de la paroi antérieure de l'abdomen se prête à l'exploration radiologique : debout, de face la grande et la petite courbure limitent à droite et à gauche les bords de l'image ; le grand axe du bulbe est vertical; en haut, le *genu superius* termine l'image sans conteste comme le canal pylorique soutient celle-ci en bas. Il en est bien autrement chez les bréviligues, sujets gros chez qui les ombres sont sans contrastes et sans netteté ; les bréviligues accumulent les difficultés devant la perspicacité du radiodiagnostic. Vu de face, le duodénum des bréviligues se présente par la base ou, pour parler avec plus de précision, par la surface pylorique, il se cache derrière l'antre de l'estomac. Il est profond, tout près des corps vertébraux. L'axe du bulbe est horizontal, antéro-postérieur. De face, il n'y a plus ni grande ni petite courbure, ni recessus de Cole, il n'y a qu'une projection de la face pylorique. De trois quarts, en position oblique antérieure droite par exemple, l'image bulbaire s'allonge un peu, mais rien ne vaut l'examen en position franchement sagittale. Les contrastes ont de profil souvent plus de valeur que de trois quarts. C'est de profil que nous voyons sur la figure 2 le duodénum du D[r] Lak..., c'est de profil qu'il convient de regarder le duodénum des bréviligues.

Le bulbe duodénal du D[r] Lak... est étranglé un centimètre environ au-dessus du pylore, le bord supérieur porte une encoche qui ressemble au spasme de la grande courbure d'Akerlund chez les longilignes ; le bord inférieur porte deux mamelons au centre d'une longue zone de rétraction.

Chez M. Rein... et chez M[me] Mont... les déformations bulbaires sont assez caractéristiques pour conduire au diagnostic d'ulcus, et pourtant l'appendicectomie fait disparaître toute présomption d'ulcus duodénal. Les déformations du bulbe duodénal revêtent des aspects divers ; c'est le bulbe qui est le plus affecté. Dans beaucoup de nos observations, le canal pylorique ne débouche plus au milieu du bas du bulbe, il est excentré à gauche ou à droite, le plus souvent à gauche. La grande courbure du bulbe réagit par un spasme. Ce spasme, le pendant du spasme médio-gastrique de certains ulcères de l'estomac, divise le bulbe en deux parties. A la partie inférieure, le contenu bulbaire s'accumule sous pression, car il est chassé par la poussée gastrique et retenu par le spasme médio-bulbaire. La pression distend les recessus de Cole qui s'allongent en doigt de gant ou en épine. La petite courbure bulbaire est rarement épargnée : au lieu d'avoir la convexité gauche normale, elle est rétractée comme si la muqueuse portait un ulcère. La rétraction de la petite courbure ajoute au spasme de la grande courbure pour serrer la sténose médio-bulbaire. Certains bulbes sont affectés par des images moins schématiques : des découpures fines ou plus grossières entament les bords, quelquefois le bulbe se remplit mal ; à peine distendu, il se contracte, le contenu bulbaire reflue en partie dans l'estomac à travers un pylore insuffisant et s'écoule en partie dans la deuxième portion du duodénum.

Rien d'étonnant à ce que la pression avec le distincteur sur la projection bulbaire soit douloureuse chez certains et indolente chez d'autres. Cette excitation est douloureuse quand les lésions inflammatoires sont actives, elle est indolente quand il n'y a que des déformations spasmodiques ou cicatricielles.

Beaucoup de nos malades ont de l'ectasie sous-vatérienne du duodénum. Le fait est banal

chez les allongés ptosiques. Cependant nous discuterons tout à l'heure la possibilité d'ectasies sous-vatériennes secondaires à des adénopathies mésentériques d'origine appendiculaire.

Faut-il croire à des déformations sous la dépendance de lésions organiques ou simplement à des phénomènes musculaires qui rident le bulbe duodénal et lui donnent la physionomie d'un bulbe aux prises avec un ulcère ou avec une péri-duodénite ? Les deux hypothèses sont plausibles, seuls des contrôles anatomiques trancheront la question avec certitude. Faute de constatations directes suffisantes, exposons les probabilités. Les radiologistes qui font beaucoup d'explorations du tube digestif voient souvent des images bulbaires anormales et dont les anomalies sont intermittentes, ce sont des encoches de la grande courbure d'Akerlund, des rigidités de la petite courbure, des déformations des recessus de Cole, des aspects en feuille de fougère, etc., en un mot toutes les anomalies des ulcus moins la niche d'Haüdeck. Mais la niche d'Haüdeck est un signe si rare d'ulcus duodénal que la plupart des ulcus resteraient méconnus si nous ne voulions conclure à l'ulcus qu'en présence d'une niche d'Haüdeck. Or, très souvent, toutes ces déformations sont secondaires à des ulcus gastriques, à des cholécystites, à des péritonites localisées. Des chirurgiens ont exploré le bulbe sans trouver les signes d'une affection pariétale et les malades après guérison de l'ulcus gastrique, de la cholécystite ou de la péri-duodénite initiale n'ont plus eu trace de déformations duodénales. Les spasmes de la musculeuse duodénale jouent certainement le principal rôle en pareil cas. Or les appendicites chroniques ont la propriété de faire sur le duodénum des excitations et des réactions musculaires comme celles que produisent certains ulcères gastriques et certaines cholécystites.

Loin de nous cependant la pensée que les déformations duodénales des appendicites chroniques sont toutes spasmodiques et toutes indépendantes de lésions bulbaires pariétales ou péripariétales. Le bulbe duodénal a des rapports trop intimes avec le carrefour lymphatique de la région cœliaque pour ne pas participer aux processus inflammatoires ganglionnaires ou périganglionnaires de ce carrefour. L'appendicite peut déterminer une adénopathie cœliaque (fig. 6).

Voici ce que dit Van Berceanu au sujet des voies lymphatiques appendiculaires :

« 1° Les éléments lymphatiques de l'appendice cheminent le long des vaisseaux mésentériques et se jettent derrière le corps du pancréas dans les troncs coliques droits ;

« 2° Les premiers ganglions lymphatiques qui reçoivent des troncs efférents de l'appendice ont une situation variable. Nous les avons séparés en trois groupes : *a*) iléo-cæcal ; *b*) mésentérique ; *c*) duodéno-pancréatique jusqu'au bord inférieur de D III.

« Nous n'avons pas rencontré de lymphatiques appendiculaires au niveau de la région cystique ou cholédocienne. »

Braithwaite émet l'hypothèse de l'origine appendiculaire de certains ulcères duodénaux ou gastriques ou de certaines cholécystites calculeuses.

« Normalement, les lymphatiques de l'angle iléo-cæcal aboutissent à des ganglions situés autour de l'artère iléo-colique. De là partent des vaisseaux qui croisent la face antérieure de la troisième portion du duodénum, vont à un second relai ganglionnaire, réunis autour des vaisseaux mésentériques supérieurs, et enfin plongent dans la profondeur vers le groupe lombaire. Par des expériences sur l'animal et l'homme, l'auteur a cherché et a démontré qu'en dehors de cette voie normale, il peut y avoir des voies anormales conduisant aux ganglions duodéno-gastriques. »

Donc, pour Braithwaite, deux voies lymphatiques :

a. L'une normale, qui plonge en profondeur vers les ganglions lombaires ;

b. L'autre anormale, qui conduit aux ganglions duodéno-gastriques.

« Les ganglions ne peuvent être envahis par la lymphe infectée que lorsque la voie lombaire normale est obstruée par une adénite ou une lymphangite antécédente. »

Si l'adénite péri-duodénale est assez intense, le bulbe participe au processus inflammatoire, des adhérences se développent, des empâtements se forment, l'image bulbaire prend les caractères pathologiques que nous venons d'exposer. La guérison de nos malades après appendicectomie et libération des adhérences péricæcales prouve que la périduodénite guérit quand la région iléocæcale n'entretient plus d'adénite juxtaduodénale.

Certaines ectasies sous-vatériennes du duodénum ne seraient-elles pas, elles aussi, d'origine appendiculaire? Le voisinage de la troisième portion du duodénum et des ganglions mésentériques donne à l'hypothèse une certaine assise. L'infection des ganglions mésentériques dans l'appendicite crée autour de la troisième portion du duodénum un champ d'inflammation. La souplesse des parois intestinales, le tonus, le rythme des contractions sont touchés. Si l'hyper-

trophie ganglionnaire atteint une certaine valeur, l'intestin est comprimé.

Compression, diminution de la souplesse, phénomènes parakinétiques, il n'en faut pas davantage pour provoquer, surtout chez les longilignes qui sont des prédisposés, des dilatations du *genu inferius* avec contractions péristaltiques et antipéristaltiques.

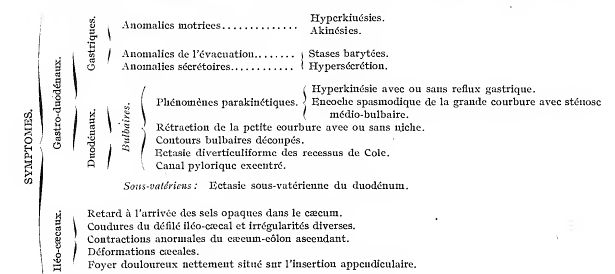
Tableau schématique du syndrome gastroduodénal de certaines appendicites. — En résumé, il y a des gens qui souffrent du ventre, digèrent mal, ont du pyrosis, des nausées : ces malades localisent des foyers douloureux sur la projection pyloro-duodénale et suggèrent au clinicien l'hypothèse d'une affection gastrique ou duodénale. L'affection cependant reste mal caractérisée, le radiodiagnostic est indispensable.

L'exploration radiologique prouve la réalité de troubles gastro-duodénaux. Limitée à la seule investigation gastrique et péripylorique, l'exploration radiologique est incomplète, elle est fallacieuse, elle laisse supposer que les anomalies gastriques, pyloriques et duodénales sont primitives. En réalité, les anomalies gastro-duodénales sont des réactions à distance. La lésion primitive est du ressort du radiodiagnostic, mais elle ne s'impose pas, elle récompense une recherche symptomatique, il s'agit d'une affection péricæcale à point de départ appendiculaire. La guérison de l'appendicite et de ses complications iléo-cæcales fait disparaître le syndrome gastroduodénal. *Ce syndrome ne guérit que par la suppression de l'appendice.* Les régimes, les poudres absorbantes, la gastro-entérostomie elle-même, n'ont pas de prise sur la maladie.

En conséquence chez un dyspeptique, quand il n'y a pas de lacune, pas de niche d'Haüdeck décelable au cours d'un examen gastro-duodénal, l'exploration de la fosse iliaque droite s'impose de toute nécessité, car l'examen de la région iléocæcale est le seul moyen de dépister une appendicite qui égare le diagnostic.

Les figures 7 et 8 sont une représentation schématique très simplifiée des faits ; il faut les considérer comme la partie illustrée du tableau synoptique par lequel nous terminons cet article.

SYNDROME RADIOLOGIQUE PYLORO-DUODÉNAL DE CERTAINES APPENDICITES CHRONIQUES.



SYMPTOMES.

- Gastro-duodénaux.
  - Gastriques.
    - Anomalies motrices.............. Hyperkinésies. Akinésies.
    - Anomalies de l'évacuation........ Stases barytées.
    - Anomalies sécrétoires............ Hypersécrétion.
  - Duodénaux.
    - *Bulbaires.*
      - Phénomènes parakinétiques. Hyperkinésie avec ou sans reflux gastrique. Encoche spasmodique de la grande courbure avec sténose médio-bulbaire.
      - Rétraction de la petite courbure avec ou sans niche.
      - Contours bulbaires découpés.
      - Ectasie diverticuliforme des recessus de Cole.
      - Canal pylorique excentré.
    - *Sous-vatériens :* Ectasie sous-vatérienne du duodénum.
- Iléo-cæcaux.
  - Retard à l'arrivée des sels opaques dans le cæcum.
  - Coudures du défilé iléo-cæcal et irrégularités diverses.
  - Contractions anormales du cæcum-côlon ascendant.
  - Déformations cæcales.
  - Foyer douloureux nettement situé sur l'insertion appendiculaire.

LES CALCIFICATIONS PLEURALES
ÉTUDE RADIOLOGIQUE

PAR

P. LAMARQUE et **P. BÉTOULLIÈRES**
Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Montpellier.
Interne des hôpitaux de Montpellier.

Les formations calcaires de la plèvre sont connues depuis longtemps, dans leur structure anatomique et leur évolution. Par contre, leur étude radiologique est de date toute récente et encore peu développée ; si bien, que le diagnostic de calcification pleurale est rarement porté, bien que ces formations, peu fréquentes sans doute, ne soient pas cependant exceptionnelles. Nous avons pensé, à propos de quelques cas qu'il nous a été donné d'examiner, qu'il serait intéressant de faire certaines remarques au sujet des images radiologiques observées (1).

OBSERVATION I (Observation personnelle). — M. H. J..., blessé au poumon en 1914 par balle, vient consulter en 1923 pour toux persistante et dyspnée d'effort.

Sur la marche de l'affection aussitôt après la blessure nous n'avons aucun renseignement précis.

A l'examen clinique, il existe dans presque toute l'étendue du poumon droit en arrière de la matité avec une très forte diminution du murmure vésiculaire. Du côté gauche, rien d'anormal.

L'examen radioscopique montre la présence d'un grand placard de teinte uniforme (os de seiche) siégeant à la partie postérieure du thorax. On a l'impression de se trouver en face d'une coque calcaire s'étendant depuis la troisième côte jusqu'au diaphragme. A la partie inférieure de cette tache opaque, on perçoit l'ombre d'une balle de fusil de guerre presque couchée sur le diaphragme. Celui-ci est immobilisé.

Une *radiographie* vient fixer ces images et permet de constater que la large tache opaque est très probablement calcaire ; les bords présentent une opacité plus marquée qui répond à la projection tangentielle des contours mêmes de la zone opaque, ce qui démontre qu'il s'agit bien d'une coque calcaire (fig. 1).

Nous nous trouvons donc très certainement en présence d'un kyste hématique calcifié, car le blessé raconte qu'on lui a retiré du sang par ponctions, sans plus de précision.

D'autre part, pour vérifier le diagnostic, une tentative de ponction a été faite et a permis de constater que l'aiguille venait buter contre une masse très dure qu'elle ne pouvait franchir.

OBS. II (Observation personnelle). — M. J. G..., blessé en avril 1915 au thorax, a été opéré. On a retiré un éclat d'obus, probablement dans la paroi thoracique. A présenté de petites hémoptysies et un hémothorax. En 1926, vient consulter à l'occasion d'une grippe ayant réveillé de la toux, quelques expectorations et de la douleur.

A l'examen clinique, on ne constate rien à gauche ; à droite, on trouve en arrière de la matité, le murmure vésiculaire est diminué.

L'examen radioscopique montre au niveau du poumon droit une large tache à contours courbes et réguliers se terminant en pointe à chaque extrémité, remontant à la troisième côte en haut, et, en bas, venant presque se reposer sur le diaphragme (fig. 2).

A la partie supérieure de cette tache opaque, on voit un petit corps étranger très probablement métallique et intrapulmonaire mais situé presque contre la paroi postérieure. L'aspect de l'opacité est analogue à celui décrit sous le nom d'« os de seiche » ; alors que la partie intérieure présente une opacité régulière et relativement faible, la partie périphérique est constituée par une ligne à double contour très marquée et très opaque qui répond très certainement à la projection tangentielle d'un kyste hématique calcifié.

OBS. III. — Observation due à l'obligeance de MM. les Drs Huguet, Emperaire et Zucoli (*Société de radiologie du Littoral méditerranéen*, octobre 1930).

G. J..., commis, trente-sept ans, entré à l'hôpital avec un diagnostic de kyste hématique du poumon et de la plèvre droite.

A été blessé pendant la guerre, 15 avril 1915, par éclat d'obus ; cicatrice près de l'angle supéro-interne de l'omoplate; le lendemain de sa blessure, extraction d'un éclat d'obus superficiel. Quelques jours après, ponction d'un hémothorax ; on retire un quart de litre de sang pur. Reste un an à l'hôpital, en sort guéri.

Peut reprendre son métier de commis malgré la dyspnée d'effort.

En 1919, bronchite.

Il y a un an environ, apparition de *douleurs* au niveau de l'hémithorax droit survenant à l'occasion de mouvements de flexion du tronc et irradiées dans les lombes, parfois même le long de la jambe droite. Le malade, accuse une sensation de corps étranger rigide intrathoracique. Ces douleurs sont calmées par le repos. D'abord espacées, elles deviennent si intenses en décembre 1929 que le malade est obligé de cesser son travail. Entré à l'hôpital en vue d'une intervention.

Antécédents : Rien de particulier, oreillons à dix ans, s'enrhume facilement, tousse et crache un peu.

Célibataire, pas d'antécédents vénériens.

Examen : Appareil pulmonaire, rien à gauche. A droite, en arrière, matité siégeant à la partie médiane, au-dessous de la pointe de l'omoplate étendue transversalement de l'aisselle au rachis.

Diminution du murmure vésiculaire.

Autres appareils : rien à signaler.

Bordet-Wassermann négatif.

Azotémie, 0,55.

Weinberg négatif.

Sang : globules rouges 4 061 000 ; globules blancs 9 300.

Formule leucocytaire :

Poly-neutro	54
— éosino	3
Monocytes	28
Lymphocytes	15

Ponction exploratrice de la plèvre droite :

(1) Pour une étude d'ensemble, voy. la Thèse de BAUDRY, Lyon, 1926, et le travail de GANDY et BAIZE, *Presse méd.*, 28 juin 1930.

Après avoir cheminé facilement jusqu'au niveau probable de la plèvre, l'aiguille bute coutre un corps dur, impénétrable, et se tord. On a la sensation que l'on heurte une pierre.

État syncopal du malade malgré le peu de douleur de la ponction.

Images radiologiques : De face, on voit une grosse opacité donnant tout à fait l'image d'un os de seiche, légèrement effilé à ses deux extrémités, siégeant contre la paroi postéro-externe droite, remontant en haut jusqu'au quatrième espace intercostal, descendant jusqu'au dixième. D'opacité non homogène et avec coque calcaire épaisse de 2 à 3 centimètres bien apparente.

En bas, la pointe du kyste est à un centimètre du diaphragme, le cul-de-sac costo-diaphragmatique n'est qu'à demi comblé.

C'est en oblique postérieure droite que le kyste est vu (fig. 3.) dans ses plus petites dimensions (7 centimètres).

De profil, l'aspect est piriforme, avec partie basse élargie et arrondie. Il ne suit pas les mouvements respiratoires, ni ceux de la toux, ni les déplacements thoraciques ou changements de position.

Le petit éclat d'obus, cause initiale, s'aperçoit à quelques doigts du kyste.

OBS. IV. — Il s'agit d'une observation déjà ancienne, publiée par M. le professeur Estor dans le *Journal de la Société d'anatomie de Paris*, 1er mars 1928.

Nous nous trouvons en présence d'un blessé de guerre par éclat d'obus en 1913 avec hémothorax qui a évolué aseptiquement jusqu'en juillet 1926, époque à laquelle le blessé a présenté une pleurésie purulente qui a motivé son examen et une intervention chirurgicale.

L'examen radiologique a été fait à ce moment sans qu'il soit porté le diagnostic de calcification qui a été une découverte opératoire. A l'examen rétrospectif du cliché reproduit sur le *Journal d'anatomie*, nous pouvons nous rendre compte qu'il s'agit d'une image en os de seiche tout à fait analogue aux précédentes.

Avec l'autorisation de M. le professeur Estor, nous avons pu retrouver les pièces opératoires et M. le Dr Guibert a bien voulu faire une nouvelle étude anatomopathologique dont le résultat est consigné ci-dessous :

L'examen histologique a porté sur une portion de la plèvre pariétale costale particulièrement épaisse et de consistance dure. Ce qui frappe déjà à un faible grossissement, c'est la densité et l'affinité tinctoriale variable des faisceaux conjonctifs qui constituent la presque totalité du fragment considéré.

A un grossissement plus fort, on ne parvient pas à mettre en évidence les éléments cellulaires endothéliformes qui forment normalement le revêtement des séreuses et de la plèvre pariétale, en particulier. Il faut admettre que ce revêtement s'est en grande partie desquamé au cours de l'évolution du processus pathologique.

Les faisceaux conjonctifs très épais qui donnent à ce fragment pleural une consistance toute particulière sont très pauvres en fibroblastes : ils présentent même par endroits l'aspect général et la structure du *fibro-cartilage* tel que l'on a coutume de l'observer, par exemple, au niveau des ménisques articulaires du genou.

En réalité, presque toute l'épaisseur de la coupe histologique est constituée par une sorte d'*épaississement* et de *tassement* considérables des fibres collagènes du *fascia endothoracique* qui, comme on le sait, n'est pas autre chose que le tissu conjonctif lâche sous-pleural densifié.

Ce tissu, particulièrement fibreux, est le siège de *processus dégénératifs* variables suivant le point considéré. Tantôt l'on a affaire à de la *dégénérescence hyaline* se traduisant histologiquement par une acidophilie et une *réfringence* toutes particulières des fibres conjonctives. Tantôt l'on observe un grand nombre de logettes plus ou moins irrégulières au sein des territoires basophiles ; ces espaces apparaissent en clair sur les coupes, car les produits de la *dégénérescence granulo-graisseuse* des fibres collagènes et les *sels de chaux* qu'ils contenaient ont été dissous par les alcools forts et les essences au cours de l'inclusion à la paraffine.

Ces processus dégénératifs rappellent assez exactement, du point de vue histochimique, les lésions que l'on observe ordinairement au cours de l'athérome des vaisseaux artériels. Et d'ailleurs ce qui permet d'insister sur cette analogie, c'est que les épais trousseaux fibreux qui nous occupent ici paraissent complètement privés d'éléments vasculaires soit dans leur masse proprement dite, soit même à leur contact immédiat. Il est donc permis de penser qu'il existe au niveau de cette portion de plèvre costale des troubles de nutrition par déficience vasculaire et qu'il peut en résulter, comme au niveau des parois artérielles mal nourries par suite de la sclérose des vasa-vasorum adventitiels, une série de lésions dégénératives semblables à celles que nous avons décrites plus haut, à savoir : *hyperplasie collagène* des faisceaux conjonctifs du fascia endothoracique, puis *dégénérescence hyaline* et *granulo-graisseuse* de ces faisceaux, enfin, par plaques isolées, *surcharge calcique*.

OBS. V (Observation personnelle). — M. M. V..., trente-huit ans, vient en 1925 consulter pour fatigue et amaigrissement. Il n'a pas de fièvre, mais il tousse et crache légèrement.

A l'examen clinique, on trouve une asymétrie thoracique très marquée avec affaissement de l'hémithorax droit. A l'auscultation, on constate quelques signes de bronchite au niveau de l'hémithorax gauche. A droite, on trouve de la submatité à la partie supérieure et de la matité à la base, surtout dans la région axillaire postérieure. L'examen des crachats n'a pas été fait.

Au point de vue radiologique, on constate une rétraction costale extrêmement accusée à droite ; pas de scoliose. Au niveau du poumon gauche, on ne voit pas d'image anormale vraiment caractéristique, mais à droite, on constate la présence de traînées irrégulières, très opaques, siégeant en arrière du poumon, à la partie moyenne et à la partie inférieure avec quelques irradiations vers le haut. Ces traînées opaques, irrégulières, confluent au tiers moyen. Elles présentent une opacité très marquée, supérieure même à l'opacité costale et en incidence oblique se situent contre la paroi postérieure du thorax. A côté des traînées opaques, on voit une zone obscure circulaire qui paraît isolée et qui se projette à peu près à la hauteur de l'angle inférieur de l'omoplate.

L'examen radiographique vient confirmer cet aspect et, étant donnée l'opacité des zones observées, on conclut à une calcification de la plèvre (fig. 4).

Ce malade, revu en 1930, est radiographié à nouveau. Ses poumons présentent toujours le même aspect; cependant, en comparant d'assez près les clichés, on peut constater que le processus de calcification est plus accusé en 1930 (fig. 5).

On voit qu'il s'agit d'une calcification pleurale irrégulière. A signaler que le malade prétend ne jamais avoir eu de pleurésie, n'a jamais été soigné pour cela et n'a jamais été ponctionné.

A signaler également qu'à l'examen radioscopique le cul-de-sac costo-diaphragmatique n'est pas comblé.

OBS. VI (Observation communiquée par M. le Dr Marissal). — M. D..., quarante et un ans, vient nous consulter pour des troubles pulmonaires caractérisés surtout par de la gêne respiratoire, de l'oppression au moindre effort et des douleurs thoraciques. Dans ses antécédents, nous relevons une plaie pénétrante de l'hémithorax droit par balle en septembre 1914 avec hémothorax et pleurésie purulente consécutive, ayant nécessité une opération de Delorme (résection de six côtes).

L'*examen radiologique* permet de constater : A gauche, une exagération de l'obliquité costale, le sommet est voilé mais s'éclaire subitement au moment de la toux. Le dessin pulmonaire est renforcé dans l'ensemble de la plage phréno-claviculaire (fig. 6).

A droite, rétraction considérable du gril costal. Sommet voilé, ne s'éclaire pas à la toux. Mais surtout, on constate dans la zone sous-pariétale un aspect géométrique constitué par une multitude de petits grains opaques d'aspect nettement calcaire. Cette masse, non homogène, présente dans la zone sus-diaphragmatique un pédicule en forme d'ourlet.

En position frontale, on dissocie parfaitement la limite externe nettement séparée du bord axillaire par une bande claire.

Le sinus costo-diaphragmatique est clair, mais les coupoles diaphragmatiques sont peu mobiles.

Nous concluons, bien que l'épreuve de la ponction venant buter contre une résistance invincible manque, à une plaque de calcification pleurale.

Cliniquement, le malade présente de l'obscurité respiratoire généralisée, à gauche avec de la submatité et diminution des vibrations thoraciques. Il présente des insuffisances respiratoires avec troubles anoxémiques accusés.

OBS. VII (Observation communiquée par M. le Dr Marissal). — Mme B... Marie-Jeanne, soixante-deux ans. Pleurésie vers l'âge de vingt ans. Depuis, souffre de douleurs thoraciques prédominantes à droite, sans localisations nettes.

Signes de bronchite chronique.

Toutes les analyses de crachats sont restées négatives. La nature de la pleurésie n'a pu être précisée par la patiente. Aucune ponction exploratrice antérieure.

A l'*examen radiologique*, on peut constater : une légère rétraction costale à droite avec adhérences du sinus costo-diaphragmatique. Le long de la ligne axillaire postérieure, on voit deux bandes opaques irrégulières confluant à la partie supérieure à la hauteur de la cinquième côte et descendant jusqu'au diaphragme. (fig. 7).

Parallèlement au diaphragme, on voit aussi une traînée opaque constituée par une série de taches isolées très denses.

Pour les traînées et les taches isolées, il s'agit certainement de calcifications pleurales, car leur teinte est supérieure à la teinte costale et leur siège est nettement pariétal.

Les premiers cas signalés de calcification pleurale ont été trouvailles d'autopsie ; cette ère anatomique de la question s'étend jusqu'à la fin du XIXe siècle. La nature exacte des calcifications fut précisée par Cruveilhier (1856) qui montra qu'elles n'avaient que l'apparence de l'os et qu'en réalité elles étaient formées de concrétions calcaires.

Avec les progrès de la chirurgie thoracique, les interventions pour fistules pleurales, s'ouvre l'ère chirurgicale : les calcifications découvertes opératoires.

Actuellement, nous devons diagnostiquer sous l'écran avec contrôle radiographique la plupart des cas de calcifications pleurales.

Que trouvons-nous dans les antécédents de ces malades : parfois absolument rien, le plus souvent une pleurésie ancienne, quelquefois un hémothorax. La plupart des cas signalés dans la littérature médicale sont consécutifs à des pleurésies purulentes, parfois séro-fibreuses. La tuberculose est en cause dans 50 p. 100 des cas. Depuis la guerre, la proportion des calcifications secondaires à un hémothorax traumatique a considérablement augmenté.

Les nombreuses autopsies pratiquées, les pièces opératoires ont permis une étude anatomique très complète des calcifications pleurales. Elles affectent un grand polymorphisme : corpuscules arrondis de dimensions variables, formations allongées en forme de stalactites, ou encore plaques calcaires qui peuvent être assez étendues pour recouvrir comme d'une coque une grande partie du poumon. Ces plaques sont souvent divisées en deux lames délimitant une cavité médiane plus ou moins remplie de pus ou de détritus crayeux. Elles siègent aux points d'élection des collections pleurales : la plus grande partie sont situées dans la région axillaire et surtout dans la gouttière costo-vertébrale, sans doute à cause de l'accumulation de liquide dans cette région lors du décubitus dorsal.

Elles se développent dans le tissu sous-pleural, au-dessous de la plèvre pariétale qui revêt leur face interne ; elles affectent des rapports plus ou moins étroits avec le gril costal ; par contre, le plus souvent elles sont indépendantes du tissu pulmonaire.

Leur consistance varie dans de grandes limites ; tantôt fragiles comme du verre, dans d'autres cas elles présentent la résistance de l'os compact ; ces différences dépendent en grande partie de leur épaisseur.

L'étude microscopique des calcifications pleurales date de Cruveilhier ; celui-ci montra que l'on n'y trouvait « ni canalicules, ni les points noirs en forme de mouches » caractéristiques du

tissu osseux. Ce n'est donc point du tissu osseux organisé. Tous les chercheurs sont bien d'accord sur le point suivant : il s'agit de dépôts calcaires au niveau d'un tissu mal nourri, riche en fibre collagène, pauvre en éléments cellulaires et en vaisseaux, qui représente le fascia endothoracique plus ou moins modifié (1).

Renseignés sur la structure anatomique de ces calcifications, nous le sommes beaucoup moins sur leur pathogénie. Elles passent par trois stades évolutifs : stade fibreux répondant aux adhérences et symphyses pleurales, stade hyalin caractérisé par la formation d'un tissu assez analogue au cartilage, enfin stade de crétification. Les facteurs qui interviennent sont surtout locaux : la diminution de vitalité des tissus, l'irritation de la plèvre par l'accumulation de sang ou par l'infection des tissus ; les facteurs généraux doivent aussi exister, comme le prouvent les cas de calcifications multiples au niveau de plusieurs séreuses, mais nous ne pouvons encore que les soupçonner.

Le tableau clinique présenté par des malades atteints de calcification pleurale n'est pas unique ; il dépend beaucoup de l'étendue des calcifications qui sont très variables, depuis les petites granulations jusqu'aux véritables carapaces.

Même dans ce cas, l'on peut avoir une grande pauvreté de signes cliniques ; aucun trouble fonctionnel n'attire l'attention vers l'appareil respiratoire, et c'est à l'autopsie du malade mort pour affection intercurente que l'on retrouve les lésions pleurales.

Le plus souvent le malade présente des séquelles de pleurésie ancienne : rétraction simple de la paroi thoracique avec un peu de dyspnée ou de douleur, ou bien affection purulente chronique avec fistule thoracique ; les hémothorax anciens ont en général une symptomatologie plus discrète ; parfois ils se sont infectés secondairement et les deux causes de calcification : épanchement sanguin, infection pleurale, sont alors intrinsèques.

Chez de tels malades, quels sont les éléments qui nous permettront de diagnostiquer une plaque pleurale?

L'*exploration clinique* du thorax ne permet pas de distinguer la calcification du simple épaississement fibreux de la plèvre ; submatité, diminution du murmure vésiculaire se retrouvent dans les deux cas.

Beaucoup plus importants sont : la *ponction exploratrice* et l'*examen radiologique*.

Lorsqu'on enfonce l'aiguille dans la région qui présente de la matité à la percussion, de l'obscurité à l'écran, on est arrêté par un obstacle résistant ; cette exploration est, le plus souvent, très pénible pour le malade qui accuse une vive douleur. On a pu se rendre compte de l'évolution progressive d'une calcification pleurale par la difficulté plus grande de la ponction ; c'est ainsi que Roubier et Langénieux ont dû interrompre l'insufflation d'un pneumothorax (2).

Cette exploration à l'aiguille complète d'une façon très heureuse l'examen radiologique.

Au point de vue *radiologique*, est-il possible toujours de faire la différence entre une plage où la calcification pleurale est légère et une zone au niveau de laquelle il existe un processus avancé de fibrose? Nous ne le croyons pas.

Dans les deux cas, les images sur l'écran ou sur la plaque radiographique se manifestent par une augmentation de l'opacité due à la plus grande densité des tissus.

Lorsque les dépôts calcaires sont importants, l'opacité est manifestement plus accusée et un œil à peine averti peut faire le diagnostic de calcification.

Lorsqu'il s'agit d'une sclérose de la plèvre, la teinte présente une opacité uniforme, dans la zone sclérosée qui est toujours d'une certaine étendue, et l'opacité est presque toujours d'un degré moins avancé que l'opacité costale.

Dans la calcification, la répartition des ombres est irrégulière. Les sels de chaux se déposent d'une façon discontinue, tantôt par petits placards séparés, tantôt sous forme de traînées arborescentes, et elles siègent presque toujours à la partie postérieure et inférieure du thorax. L'opacité des plaques calcaires est du même degré que la teinte costale et même quelquefois supérieure. Même lorsqu'à l'écran l'opacité de la zone calcifiée a une apparence homogène, sur les clichés radiographiques dont les grains sont plus fins et les images plus fouillées, on peut voir qu'en réalité la zone intéressée est constituée par une série de petites taches donnant à la partie malade un aspect finement moucheté, pommelé ou même nuageux.

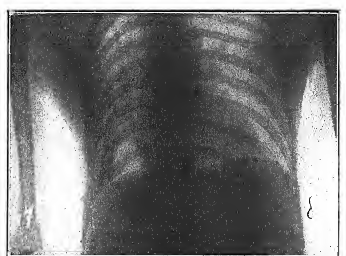
Quant à la forme même du processus calcifiant, on peut le diviser au point de vue radiologique en trois formes principales :

1° Les taches calcifiées isolées ;

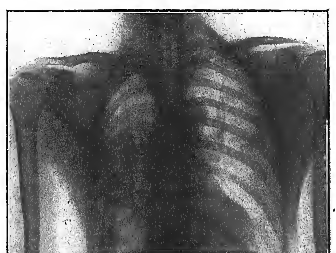
2° Les traînées calcifiées;

(1) Voy. Examen histologique de notre observation IV.

(2) *Lyon médical*, 19 juin 1928.



OBSERVATION V (fig. 4.)



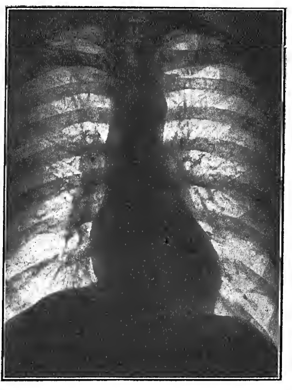
OBSERVATION V (fig. 5).



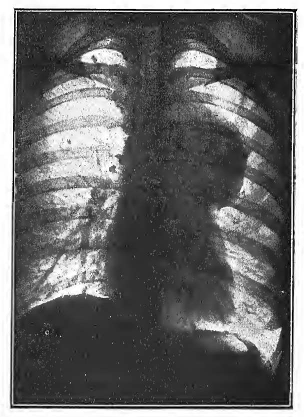
OBSERVATION VI (fig. 6).



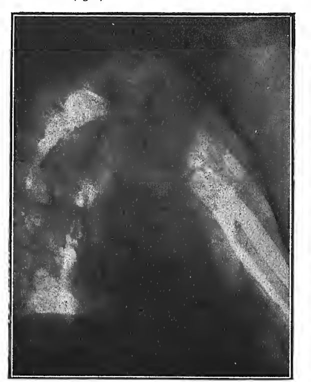
OBSERVATION VII (fig. 7).



Téléradiographie pulmonaire au 1/15 de seconde. Intensité, 100 milliampères. Tension, 100 000 volts. Distance focale, 2 mètres (fig. 1).



Téléradiographie d'un anévrysme de l'aorte (fig. 2).



Téléradiographie en oblique antérieure droite montrant l'aorte descendante dont les parois présentent des plaques d'athérome (fig. 3).



Diverticules du côlon pelvien (fig. 4).

3° Les coques calcaires.

Les taches isolées sont de petite dimension, elles varient du grain de mil à la pièce de 2 francs et même davantage. Elles sont irrégulièrement disposées sur la plèvre pariétale et présentent presque toujours une opacité égale ou supérieure à l'opacité costale; elles sont en général accompagnées de traînées.

Les traînées calcifiées observations (V, VI et VII) se présentent généralement sous forme de bandes de densité non homogène mais cependant presque toujours supérieure à l'opacité costale. Ces bandes, de diamètre fort irrégulier, ressemblent à des arborisations, on les compare aussi volontiers à des stalactites. Elles peuvent occuper une grande superficie, mais on les trouve le plus souvent au niveau de la partie inférieure du thorax droit; elles vont se confondre vers le bas avec l'opacité diaphragmatique. Elles s'accompagnent toujours d'une forte asymétrie thoracique par rétraction costale.

Les coques calcaires (observations I, II, III, IV) ont un aspect véritablement pathognomonique; limitées par deux courbes à large rayon de courbure, l'une ouverte en dedans, l'autre en dehors du thorax, elles ont été comparées, à cause de leur forme, à l'*os de seiche*. Les deux extrémités sont effilées; la supérieure, plus aiguë, remonte toujours assez haut et peut atteindre le niveau de la troisième et deuxième côte, l'extrémité inférieure s'estompe en projection frontale sur l'ombre diaphragmatique.

Le grand axe de la coque est parallèle à la colonne vertébrale et situé en arrière, un peu en dedans de la ligne axillaire postérieure; il répond à la partie la plus déclive de la cage thoracique, lorsque le sujet est couché. Quant à l'opacité, au premier aspect à l'écran, elle paraît uniforme; en réalité, elle est presque toujours soit finement granulée, soit nuageuse, ce qui indique que les dépôts calcaires ne sont pas régulièrement et uniformément disposés; la radiographie est ici à notre avis, un complément indispensable de l'examen à l'écran. Quelle que soit l'incidence choisie, la masse présente à la périphérie une mince bande plus dense et plus opaque qui répond à la projection tangentielle, ce qui indique bien que l'opacité est due à une *coque calcaire*. On ne saurait mieux comparer cette image qu'à celle des kystes hydatiques calcifiés.

Si nous considérons la littérature radiologique nous voyons qu'elle n'est pas très riche sur l'étude des calcifications pleurales.

La calcification est découverte par hasard, à l'occasion d'une ponction exploratrice, ou au cours d'une intervention, ou encore au cours d'une nécropsie.

L'exploration radiologique vient donc ici largement au secours du clinicien.

Sans vouloir sur quelques observations baser toute une théorie, nous considérerons simplement l'aspect des différents modes de calcification. Dans 4 cas (observations I, II, III, IV), nous avons la coque calcaire en « os de seiche »; dans les 3 autres cas, nous avons au contraire des traînées et des taches.

Dans les 4 premiers cas, sans erreur possible il nous est permis de dire qu'il y eut hémothorax sans suppuration et que la paroi du kyste hématique s'est calcifiée (dans l'observation IV, l'infection est secondaire à la formation de la plaque calcaire). Dans les 3 autres cas nous avons deux sujets (observations V et VII) chez lesquels la calcification s'est faite d'une façon insidieuse.

Dans le dernier cas (observation VI), c'est un pyothorax qui paraît être à la base de la calcification pleurale.

Il est permis de penser, sans conclure d'une façon formelle, que l'épanchement sanguin joue un rôle important dans le mode de calcification. Tant que l'évolution est aseptique, la calcification se fait d'une façon régulière et pratiquement homogène autour du kyste, puisqu'il a été démontré que la calcification se faisait non pas aux dépens de l'épanchement, mais dans la région immédiatement sous-pleurale, probablement le sang jouant un rôle irritatif.

Lorsqu'il y a infection, comme dans les observations V, VI et VII, la calcification se fait d'une façon tout à fait irrégulière.

Ces remarques, basées sur des aspects radiologiques superposables, nous permettent de penser qu'il est possible même rétrospectivement, sur la simple vue des images radiologiques, de dire si la calcification est venue sur un épanchement sanguin ayant évolué aseptiquement ou sur une inflammation septique de la plèvre.

Bibliographie des cas publiés avec examens radiographiques :

1. ROUBIER, COSTE et LAMY, *Lyon médical*, 1921.

2. BAUDRY, De la calcification pleurale. *Thèse de Lyon* 1925-1926, n° 51.

3. BONNAMOUR et BAUDRY, Plaque calcaire de la plèvre (*Lyon medical*, 21 mars 1926).

4. ROUBIER et LANGÉNIEUX, La pachypleurite pariétale au cours de pneumothorax artificiel faisant obstacle à la continuation des insufflations (*Lyon médical*, 17 juin 1928).

5. PALLASSE et Mlle LAMBERT, Séquelles des pleu-

résies. De l'adhérence à la plaque calcaire (*Lyon médical*, 8 juillet 1928).

6. ZIMMERN, Présentation d'un cliché pulmonaire ayant une apparence kystique (*Société de radiologie médicale de France*, 8 janvier 1929).

7. GANDY et P. BAIZE, Calcifications pleurales (*Presse médicale*, 28 juin 1930).

8. BARREAU et PIFFAULT, Hématome calcifié de la plèvre (*Société de radiologie médicale de France*, 12 novembre 1930).

L'ÉVOLUTION DU RADIODIAGNOSTIC

(Utilité, indications et avantages des différentes techniques radiologiques) (1).

PAR

le Dr DIOCLÈS

Chef du laboratoire de radiologie de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

Ayant effectué durant ces dernières années un certain nombre de voyages d'études et plusieurs tournées de conférences à l'étranger non seulement en Europe (Allemagne, Angleterre, Italie), mais encore en Amérique du Nord (États-Unis et Canada), nous avons été particulièrement frappé de la diversité des techniques radiologiques.

Tandis que certains grands maîtres de la radiologie digestive, tel Cole de New-York dont la renommée mondiale est si parfaitement justifiée, ont abandonné complètement la radioscopie et utilisent uniquement les radiographies en série, d'autres radiologistes, moins connus d'ailleurs et de moindre autorité, font encore des examens radioscopiques prolongés et paraissent ignorer encore les avantages et les indications des différentes techniques radiographiques.

Il en est de même au point pulmonaire et cardio-aortique : certains auteurs utilisent uniquement la radioscopie, d'autres exclusivement la téléradiographie.

Nous estimons pour notre part qu'il y a intérêt à utiliser et à unir ces différentes techniques suivant les cas cliniques et les problèmes particuliers posés aux radiologistes. Ces différentes techniques radioscopiques ou radiographiques (examens à l'écran, orthodiagrammes, radiographie simple ou en série, téléradiographie, stéréoradiographie) prenant d'ailleurs une importance plus ou moins grande suivant qu'il s'agit :

I. D'affections du squelette ;

II. De lésions de l'appareil pulmonaire ;

III. D'affections cardio-aortiques ou médiastinales ;

IV. De lésions du tractus digestif ;

V. D'affections hépatiques ou de l'appareil génito-urinaire.

(1) Travail du laboratoire de radiologie de la clinique de M. le Professeur Carnot.

I. — Affections du squelette.

1° En ce qui concerne les **affections du squelette**, l'accord semble cependant fait depuis longtemps et l'on utilise presque exclusivement la **radiographie**. S'il s'agit du squelette des membres, on fait automatiquement deux clichés face et profil de la région cliniquement suspectée. Cette méthode simple et pratique est universellement adoptée. Elle n'est malheureusement pas exempte d'erreurs, et nous nous souvenons avoir vu dans notre carrière de radiologiste quelques graves inconvénients occasionnés par cette manière de procéder.

Dans l'un de ces cas, il s'agissait d'un envoyé du *Petit Parisien* en mission en Europe centrale. Cliniquement, il paraissait exister une fracture du fémur au tiers inférieur ; deux clichés 24 × 30 face et profil confirmèrent ce diagnostic et montrèrent le déplacement classique du fragment inférieur en arrière vers le creux poplité.

Mais, au cours des manœuvres de réduction effectuées sous écran, l'examen radioscopique révéla un deuxième foyer de fracture à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen de la diaphyse fémorale.

Cet exemple et cent autres que je pourrais donner montrent que l'on a tort, dans certains cas, de négliger entièrement les examens à l'écran pour l'étude du squelette. Nous estimons pour notre part que dans certains cas de fractures complexes accompagnées ou non de luxations, il y a intérêt à faire précéder la prise des clichés radiographiques d'un examen radioscopique des différents segments du membre suspect. Cette méthode, plus clinique d'ailleurs, nous semble préférable. D'ailleurs, cette manière de procéder permettra de faire un meilleur centrage sur le foyer de fracture et également pourra permettre de réaliser une économie importante en limitant le format de la plaque aux dimensions utiles.

Cette manière de procéder que nous utilisons avec avantage dans notre pratique personnelle est grandement facilitée avec notre dispositif de stéréoradiographie universel (fig. 1), les clichés face et profil ou stéréoscopiques étant pris automatiquement immédiatement et sans déplacement du malade après les examens à l'écran et

sous contrôle radioscopique permanent (fig. 2). Cette technique nous paraît actuellement la méthode de choix pour l'étude des traumatismes importants des membres et pour la localisation des corps étrangers.

2° Il en est de même en ce qui concerne le **massif cranio-facial**, de plus, nous estimons avec les radiologistes nord-américains et un certain nombre de radiologistes allemands et français que les radiographies simples sont nettement insuffisantes dans un grand nombre de cas délicats. La multitude de lignes superposées sur le film en rend la lecture difficile même pour les radiologistes et spécialistes très avertis.

Il faut, selon nous, utiliser très largement la stéréoradiographie. Aux États-Unis, au Canada, les clichés du crâne et de la face sont toujours stéréoscopiques. Un excellent radiologiste canadien, le Dr Léo Pariseau, de Montréal, nous a dit lors de la visite que nous avons faite à son remarquable laboratoire, qu'il utilise *systématiquement* cette technique déjà depuis nombre d'années, *à l'exclusion des clichés simples.*

D'autre part, un certain nombre de radiologistes des États-Unis prennent les clichés du crâne à une distance toujours supérieure à 80 centimètres. Nous avons pu nous rendre compte pratiquement depuis plusieurs années déjà de l'excellence de cette méthode. Dans notre pratique personnelle, nous prenons nos clichés du squelette cranio-facial *au moins à* $1^m,10$ *de distance focale* pour augmenter la netteté des lignes, et toujours stéréoscopiquement afin de bien dissocier les plans et rendre les images clairement lisibles pour tous.

Enfin, suivant en cela les conseils de notre ancien maître, le professeur Hirtz, nous prenons toujours nos stéréogrammes suivant les différentes incidences classiques profil, face, menton-plaque et surtout les incidences de base menton-vertex-plaque et vertex-menton-plaque dont les renseignements sont de tout premier ordre et indispensables, à notre avis, si l'on veut étudier de manière complète le massif cranio-facial et particulièrement les régions pétreuses et mastoïdiennes, les trous de la base du crâne, la fosse sphénoïdo-temporale, la fosse ptérygo-maxillaire et le trou occipital.

Les recoupements obtenus par les stéréogrammes pris suivant ces diverses incidences nous ont permis de donner certaines précisions importantes et d'éliminer un certain nombre d'erreurs dues à des examens radiographiques simples qui se révèlent très souvent comme nettement insuffisants. C'est ainsi que nous procédons à l'Hôtel-Dieu pour les services de clinique des professeurs Carnot, Cunéo et Terrien et pour celui du Dr Sainton. Nous sommes d'ailleurs heureux de constater que depuis quelques années en France le nombre de grands chirurgiens du crâne, tel le Dr de Martel, et d'éminents spécialistes neurologistes ou oto-rhino-laryngologistes qui demandent dans tous les cas importants des radiographies en relief effectuées suivant ces principes augmente considérablement.

3° Il en est de même au point de vue des **affections de la colonne vertébrale** ou de la hanche, et particulièrement pour le diagnostic précoce du mal de Pott et des coxalgies. La radiographie simple se montre souvent insuffisante et nous avons constaté déjà un certain nombre d'erreurs dues à des superpositions de plans simulant des lésions non existantes. Là encore une téléstéréoradiographie nette, en dissociant les plans, montrait que ce que l'on avait pris pour les limites d'un abcès ossifluent n'était autre que les contours aortiques. Nous avons relevé cette erreur qui semble grossière deux fois au cours de cette année. Nous ne saurions donc trop inciter nos jeunes collègues radiologistes et surtout les praticiens à ne jamais se contenter d'un seul cliché pour étayer un diagnostic de mal de Pott discutable radiographiquement avec des clichés ordinaires chez un sujet considéré comme cliniquement suspect. L'examen radiologique doit toujours être très complet dans ces cas et la lésion bien mise en évidence. Dans ce but il faut recourir non seulement aux clichés de face, mais aux incidences de profil et obliques en utilisant largement la radiographie en relief. Le diagnostic et le pronostic ont une telle importance dans ces cas qu'une dépense de quelques clichés supplémentaires est amplement compensée par la sûreté et la précision du diagnostic et la sécurité qui en résulte pour le malade.

II. — Affections pulmonaires.

En ce qui concerne les *affections pulmonaires*, on a heureusement complété dans presque tous les pays du monde la radioscopie par la radiographie. Actuellement, un cliché du thorax est considéré comme indispensable par tous les phtisiologues lorsqu'il s'agit d'établir ou d'éliminer un diagnostic de tuberculose pulmonaire insidieuse au début.

Il semble toutefois, à notre avis, que l'on soit allé un peu trop loin, en Amérique en particulier,

en négligeant trop souvent les données radioscopiques et en prenant pour chaque malade systématiquement trois clichés du thorax, une stéréoradiographie de face et un cliché suivant une incidence oblique. Cette manière de procéder, qui peut convenir dans un pays riche dont les dispensaires sont très largement subventionnés, ne me paraît pas comme étant, actuellement du moins, la méthode de choix en France.

La méthode plus *économique* que nous avons utilisée depuis longtemps dans l'armée et que nous utilisons au laboratoire central de l'Hôtel-Dieu avec les Drs Stévenin et Azoulay, tant pour le service des consultations que pour les malades des salles, nous semble à tous points de vue préférable.

Nous commençons par effectuer un *examen à l'écran* de tous les malades suspects ou atteints d'affections pulmonaires, en présence du chef de service et du clinicien qui a examiné le malade.

Lorsque les lésions sont évidentes et confirment parfaitement les signes cliniques, ce qui a lieu le plus souvent, un compte rendu détaillé de l'examen radioscopique suffit lorsqu'il s'agit de pommelures, de cavernes, d'épanchements, de pneumothorax, de pleurésies, et nous ne recourons que très rarement dans ces cas à la radiographie.

Au contraire, s'il s'agit d'un malade fortement suspect cliniquement de tuberculose et chez lequel aucune lésion n'est visible sur l'écran, nous recourons *systématiquement* à la radiographie, surtout si le malade présente un léger mouvement fébrile ou accuse une hémoptysie.

Ce cliché du thorax est toujours pris en téléradiographie à une distance focale supérieure à $1^m,50$ pour éviter les déformations et augmenter la netteté des fins détails pulmonaires. En 1931, un cliché pulmonaire doit être téléradiographique, a dit justement M. Ameuille dans un article récent. Nous sommes entièrement d'accord avec cet éminent phtisiologue français. Pour augmenter encore la finesse des images, nous prenons toujours nos clichés entre un dixième et un quinzième de seconde ce qui paraît nécessaire et suffisant actuellement pour obtenir des clichés pulmonaires nets.

Mais il existe certains cas où les clichés simples obtenus suivant ces principes donnent encore des images d'interprétation délicate ou discutable. C'est alors que, d'un commun accord avec le médecin traitant, nous utilisons la téléstéréoradiographie en frontale et, le cas échéant, suivant une ou plusieurs incidences obliques afin de dissocier les lignes et d'éviter les erreurs. On peut ainsi établir le plus souvent la discrimination entre les lésions et les fausses lésions simulées par des coupes vasculaires, entre les vraies et les fausses cavernes, localiser les lésions dans le parenchyme, les régions sous-pleurales ou la plèvre. Ces dernières précisions présentent une très grande importance pratique, surtout lorsqu'on envisage le traitement par le pneumothorax. Le décollement s'effectuant d'autant mieux que les lésions sont moins superficielles.

Enfin, quand le pneumothorax est établi, tout en contrôlant hebdomadairement l'état pulmonaire, nous utilisons également la stéréoradiographie pulmonaire pour localiser les brides, situer le moignon rétracté et apprécier le degré de guérison des lésions.

III. — Affections cardio-aortiques et médiastinales. Tumeurs pulmonaires.

C'est pour les affections cardio-aortiques que la divergence des techniques paraît encore aujourd'hui des plus marquées.

Tandis que certains auteurs utilisent uniquement la téléradiographie surtout dans les pays anglo-saxons, d'autres sont restés toujours fidèles aux examens radioscopiques complétés par des orthodiagrammes.

Là encore, la vérité nous semble dans un juste milieu. Ces deux méthodes sont utiles et doivent, à notre avis, se compléter de la manière suivante :

En ce qui nous concerne, voici la manière dont nous procédons, d'accord avec le Dr Halbron, médecin de l'Hôtel-Dieu.

Nous examinons ensemble tous les malades de son service atteints d'affections cardio-aortiques.

Dans un grand nombre de cas, les examens radioscopiques effectués suivant les différentes incidences classiques donnent des renseignements suffisants et ne font que confirmer le diagnostic déjà posé cliniquement. Les données qu'ils fournissent sont suffisantes en pratique pour établir à la fois un pronostic et une thérapeutique judicieuses.

Dans certains cas partieuliers et pour contrôler de plus près l'évolution et l'efficacité du traitement, il est nécessaire d'avoir des documents exacts qui pourront servir ultérieurement de termes de comparaison. Dans ce cas, nous avons remplacé avec avantage l'ancien calque d'autrefois par des téléradiographies de face et en oblique que nous obtenons facilement en moins d'un dixième de seconde avec notre appareillage de la clinique médicale. Nous obtenons ainsi des documents d'une très grande précision qui indiquent avec exactitude et de manière *objective* les dimensions

exactes des organes examinés. On pourra donc se rendre compte de manière certaine, après quelques mois de traitement, du degré d'accroissement ou de l'état stationnaire d'un anévrysme aortique, d'une hypertrophie du ventricule gauche ou d'une dilatation du cœur droit par exemple.

Il en est de même pour les affections du médiastin et les tumeurs thoraciques. Toujours une étude radioscopique approfondie en faisant tourner le malade constitue le premier temps de notre examen.

Ce n'est qu'ensuite et guidé par ces premiers renseignements que nous prenons nos téléradiographies sous les incidences qui nous ont paru les plus favorables à la mise en évidence de la lésion.

Pour cette étude si délicate du médiastin, il y aura un gros intérêt pratique à prendre les clichés en oblique en stéréoradiographie, car les multiples superpositions de lignes rendent ces images très confuses et énigmatiques pour tous. Seule la radiographie en relief, dissociant les plans, permet d'attribuer à chaque ligne sa valeur anatomique ou pathologique propre.

IV. — Gastro-entérologie.

Nous avons été émerveillé à New-York par la sûreté de diagnostic et les très remarquables résultats obtenus par Cole en particulier avec sa méthode des radiographies multiples : 40 à 50 clichés pour l'étude d'un tube digestif. Mais nous ne pensons pas que cette méthode soit susceptible de se généraliser en France. Nous estimons au contraire, pour notre part, que les examens radioscopiques présentent une très grande importance et doivent être pratiqués méthodiquement afin d'étudier successivement à l'écran la physiologie de l'estomac et d'observer l'emplissage de l'estomac, la présence de liquide résiduel, la motilité, la mobilité et l'évacuation gastrique, les déformations de l'estomac visibles radioscopiquement et leur modification à la palpation et suivant les positions. Toutes ces constatations radioscopiques, et surtout la palpation sous écran, doivent être effectuées méthodiquement, sans brusquerie, mais aussi sans perte de temps.

Le radiologiste ne doit pas prononcer de paroles inutiles au cours de cet examen et ne pas romancer son compte rendu, car les examens prolongés sont dangereux non seulement pour le malade et le médecin qu'ils fatiguent inutilement, mais aussi pour les tubes qui, dans l'état actuel de la technique radiologique, ne peuvent supporter sans inconvénient les longues séances de radioscopie à 4 milliampères, quelle que soit leur marque et leur origine.

Il nous semble préférable dans les cas douteux, au lieu de prolonger indéfiniment l'examen, en particulier pour la région pyloro-duodénale, de recourir aux radiographies en série. On obtient ainsi des documents objectifs d'une très grande valeur. On réalise ainsi une observation vraiment scientifique des phénomènes observés. « La plaque sensible est la rétine du savant », disait fort justement Janssen.

Le film enregistre automatiquement de manière certaine et indiscutable la lésion anatomique. Or, ainsi que le disait M. Ledoux-Lebard à la séance du 9 décembre 1930 de la Société de radiologie médicale de France : « Les perfectionnements de la technique radiologique répondent à la préoccupation légitime de baser de plus en plus nos examens radiologiques sur la constatation des **signes directs de l'altération anatomique**, sur notre désir de VOIR LA LÉSION et de faire passer à l'arrière-plan les signes indirects. Par là même s'affirme sans cesse davantage, dans la tendance actuelle, la *prépondérance du document radiographique*.

« La radioscopie, ajoute-t-il, indispensable pour de multiples contrôles, pour certaines interprétations et le choix des positions radiographiques, *reste presque toujours insuffisante* à elle seule pour établir un diagnostic bien souvent possible immédiatement par la seule lecture des clichés. »

Cette méthode de radiographies multiples associées aux examens radioscopiques classiques nous semble actuellement la meilleure et la plus sûre. C'est celle qui offre le plus de garanties pour le patient, et c'est d'ailleurs celle qui est suivie actuellement par la majorité des grands radiologistes du monde entier. De plus il y aura intérêt, pour mettre en évidence les lésions, pour bien les préciser et afin de les localiser très exactement, de recourir aux méthodes les plus modernes de *compression* afin de mettre en évidence les altérations des plis muqueux, et de radiographier en relief pour situer un ulcus en avant ou en arrière de la petite courbure gastrique ou un diverticule du duodénum, ou encore pour localiser une tumeur abdominale. Nous ne nous étendrons pas sur ces points que nous avons déjà étudiés dans ce journal avec M. le professeur Carnot (numéro de février 1929) dans une conférence parue dans le Recueil de 1929 des *Leçons du dimanche de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, et dans notre *Précis de télé et de stéréoradiographie*.

V. — Affections hépato-vésiculaires et génito-urinaires.

L'étude radiologique de ces affections a fait en ces dernières années de très grands progrès.

Le tétraiode surtout utilisé par voie orale ne semble pas avoir donné jusqu'ici les résultats que l'on avait escomptés. Par contre, l'urosélectan paraît devoir donner d'excellents renseignements dans certains cas. Il s'agit actuellement d'en préciser les indications et d'en bien fixer la technique. Les injections opaques pour l'étude des organes génitaux de la femme constituent une méthode très intéressante et parfaitement au point (1). La recherche des calculs biliaires et urinaires est devenue classique, mais expose parfois à des erreurs qu'il faut tâcher d'éviter en localisant très exactement les images calculaires. La stéréoradiographie est là encore d'un très utile secours, ainsi que M. le professeur Carnot l'a démontré dans un remarquable et très intéressant article (2).

En résumé, la radioscopie ou la radiographie seules sont sujettes à erreur, il n'est plus permis actuellement de négliger les renseignements fournis par ce dernier mode d'investigation. Ces deux méthodes donnent des renseignements d'ordre différent qui se complètent, les uns d'ordre physiologique, les autres d'ordre anatomique. Nul n'a le droit de négliger l'un ou l'autre.

Comme sur la médaille jadis frappée par la Hollande pour commémorer un traité de paix avec l'Angleterre et représentant deux bœufs attelés sous le même joug et creusant un large sillon, nous terminerons par la reproduction de l'inscription que l'on pouvait y lire :

JUNCTI VALEMUS.
Unis, nous faisons bon travail.

Cette maxime s'applique très exactement aux deux méthodes que l'on doit non opposer, mais unir.

(1) Consulter sur ce sujet l'excellente monographie du Dr CLAUDE BÉCLÈRE

(2) Le diagnostic des lithiases biliaires et rénales par la téléstéréoradiographie (*Journal des Praticiens*, n° 13, 1929).

NODULES CALCIFIÉS INTRATHORACIQUES DOULOUREUX ET LEUR TRAITEMENT RŒNTGENTHÉRAPIQUE (1)

PAR

MOREL-KAHN et **P.-H. CODET**
Chef-adjoint. Assistant.
du service d'électro-radiologie de l'hôpital de la Pitié.

Au cours de l'examen radioscopique des champs pulmonaires on constate, avec une extrême fréquence, l'existence de nodules calcifiés de siège variable. On considère le plus souvent ces nodules, sous leur aspect banal, comme sans grande importance pathologique, traduisant seulement un processus cicatriciel, et c'est ainsi qu'en général, la présence de calcifications hilaires ou intraparenchymateuses n'attire pas spécialement l'attention.

Toutefois, ainsi que le fit remarquer Godel (*Progrès médical*, 15 février 1930) avec lequel l'un de nous collabora, certaines douleurs thoraciques, qui semblent tout d'abord d'origine indéterminée, paraissent en réalité liées à la présence, dans le parenchyme pulmonaire ou dans le médiastin, de nodules calcifiés.

Chez les malades dont nous rapporterons les observations, l'existence de calcifications intrathoraciques s'accompagnait des signes suivants, cliniques et radiologiques. Il s'agit, avant tout, d'une *douleur thoracique* nettement localisée par le malade, douleur vive, tantôt persistante, fixe, à l'inverse des points de côté qui peuvent faire penser parfois à une manifestation de pleurite, tantôt survenant par crises de durée et d'intensité variables (parfois sous l'influence des conditions atmosphériques), peu influencées par la toux, l'ampliation diaphragmatique, les efforts, ce qui, dans une certaine mesure, permet de différencier ces phénomènes douloureux des algies pleurales.

Chez ces sujets, l'examen clinique, comme l'auscultation, ne fournissent aucun renseignement.

Si on procède alors à un examen radioscopique, on note, dans les cas que nous avons observés, l'existence de *nodules calcifiés* typiques.

Demande-t-on au malade, placé derrière l'écran, d'indiquer d'un doigt le point douloureux dont il souffre, on constate que ce point coïncide exactement, soit en avant, soit en arrière, avec la projection orthodiagraphique d'une ou de plusieurs calcifications.

(1) Travail du Service d'électroradiologie de l'hôpital de la Pitié.

Ces calcifications, spontanément douloureuses ou uniquement douloureuses par la pression qu'on exerce à leur niveau, n'ont pas de siège d'élection. On peut les rencontrer dans la région hilaire ou périhilaire, à la base du poumon, comme en plein parenchyme. Les caractères douloureux subjectifs et objectifs demeurent les mêmes. Notons le fait qu'il est toutefois difficile d'expliquer, que la pression exercée par le médecin, sous le contrôle de l'écran, ne coïncide avec la projection orthodiagraphique de la calcification, que dans le plan frontal, antérieur ou postérieur. Si, en effet, on examine le malade en position latérale ou oblique, la pression exercée en direction du nodule calcifié incriminé ne réveille pas de douleur.

A la suite des travaux de Godel dont nous avons résumé ici les constatations les plus importantes, nous avons pensé que les phénomènes douloureux (nettement localisés par le malade sur l'aire de projection orthodiagraphique d'un nodule calcifié intrathoracique) pouvaient être considérés comme d'origine névritique.

Il est bien connu que les ganglions calcifiés ne s'accompagnent en général pas de douleur, mais dans les cas que nous rapportons, ils correspondaient au siège de douleurs vives et tenaces, pour lesquelles nous avons pensé à essayer un traitement radiothérapique.

Les résultats que nous avons obtenus par l'emploi de doses moyennes de rayons X nous ont amenés à penser que les douleurs thoraciques liées à ces calcifications pouvaient bien être considérées comme des processus névritiques, prenant probablement naissance dans un tissu cicatriciel, tantôt hilaire, tantôt intraparenchymateux ou médiastinal, expliquant ainsi par l'action du rayonnement la disparition des douleurs malgré la persistance des images nodulaires calcifiées.

Nous avons employé les constantes suivantes pour les applications rœntgenthérapiques : étincelle équivalente, 25 centimètres ; filtration, 6 mm. aluminium ; 1 200 R par 400 R sur deux champs ; deux séances par semaine.

Les champs d'irradiation sont centrés : *a*) en avant, *b*) en arrière, au niveau de la projection des points douloureux sur la surface thoracique.

Observation I. — Jacques Ale..., trente-neuf ans (29 janvier 1930). — Depuis un mois environ, le malade se plaint d'un point douloureux thoracique, fixe, persistant, localisé à la partie antérieure gauche du thorax, avec point douloureux correspondant dans le dos.

En position frontale, à la scopie, le malade indique exactement la surface de projection d'un ganglion hilaire comme étant le siège de la douleur signalée. Même projection dans le dos avec même localisation douloureuse.

Dans les antécédents, congestion pleuro-pulmonaire grippale. Actuellement, bon état général.

A reçu 1 200 R par 400 R sur un champ antérieur gauche et la même dose sur le champ postérieur correspondant.

A la troisième application, disparition de la douleur. On achève la série.

Le résultat obtenu s'est maintenu jusqu'à maintenant.

Obs. II. — Mme L..., cinquante ans (12 février 1930). — Grosse calcification située au voisinage du ventricule gauche, très douloureuse à la pression, mais non spontanément, ni lors des quintes de toux, bien que la malade tousse beaucoup. Toutefois, la douleur apparaît par crises.

Traitée par radiothérapie moyennement pénétrante et très nettement améliorée.

Obs. III. — Mme Marie F.., trente-cinq ans (12 février 1930). — Deux calcifications thoraciques dans la région hilaire droite. La pression au niveau de leur projection à l'écran détermine une douleur, sur le plan thoracique postérieur, coïncidant avec la douleur nettement localisée, tenace et constante dont souffre la malade.

A eu une hémoptysie (?), mais le diagnostic de tuberculose pulmonaire a été écarté à Tenon.

A la fin du traitement, la malade souffre beaucoup moins et la douleur n'est plus constante.

Obs. IV. — Mlle Lucie P..., vingt ans (25 février 1930). — Calcifications douloureuses de la région hilaire droite. Douleur vive et constante exactement superposée à la surface de projection à l'écran.

Pas d'antécédents pulmonaires. Cette douleur est apparue depuis plusieurs années, augmente par toux, fatigue, marche rapide.

Le traitement amène d'abord la disparition de la douleur provoquée par la pression, puis les phénomènes subjectifs disparaissent complètement.

Obs. V. — Mlle Germaine B..., dix-neuf ans (18 mars 1930). — Douleur à la pression sur la surface de projection, en avant et en arrière, de ganglions thoraciques calcifiés de la région hilaire droite.

Après traitement, ne ressent plus que très rarement la douleur intrathoracique.

Obs. VI. — Mlle Marie D..., seize ans. — Calcification hilaire et calcification parahilaire, avec douleur spontanée, fixe, et survenant par crises spasmodiques.

Très améliorée après traitement.

Obs. VII. — Mme H..., vingt-quatre ans (13 décembre 1930). — A l'occasion d'un examen radioscopique pratiqué pour contrôle des champs pleuro-pulmonaires, importante calcification hilaire droite. Cette malade se plaignait d'une douleur vive, d' « un point de côté » depuis un an.

Après irradiation de la région hilaire, disparition de tous les phénomènes douloureux.

Bien que n'ayant pas un recul suffisant pour apprécier les résultats tardifs de ces deux derniers cas, nous pouvons penser, d'après les observations précédentes, qu'ils seront également favorables.

L'ENCOCHE ŒSOPHAGIENNE DU RÉTRÉCISSEMENT MITRAL ET DE QUELQUES DILATATIONS CARDIAQUES

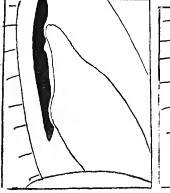
PAR

Vincent PASCHETTA (Nice).

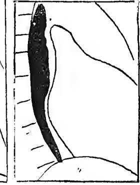
Les signes cliniques du rétrécissement mitral sont fonction du trouble causé dans la *physiologie* cardiaque par la diminution du calibre de l'orifice mitral. Les signes radiologiques de cette affection sont, au contraire, fonction de l'état *anatomique* des cavités cardiaques.

Les deux examens se complètent et ils sont tous les deux nécessaires si l'on veut se rendre compte exactement de l'état anatomo-physiologique du cœur du malade.

Le **rétrécissement mitral pur** produit une



Rétrécissement mitral (fig. 1). L'encoche œsophagienne, bien visible, est haut située.



Rétrécissement mitral (fig. 2).

hypertrophie ou une dilatation de l'oreillette gauche et, contrastant avec celle-ci, une atrophie du ventricule gauche. C'est ce phénomène, et lui seulement, que traduira l'examen radiologique.

Les appareillages modernes permettent de pratiquer des radiographies à 3 mètres de distance et au quinzième de seconde. Ces téléradiographies fixent l'image du cœur d'une façon plus précise que le meilleur orthodiagramme et donnent les dimensions exactes de l'ombre cardiaque. A cette distance le faisceau de rayons X peut être considéré comme cylindrique au lieu de conique, comme si le foyer de l'ampoule était placé à l'infini.

De face, la partie inférieure de l'arc moyen du bord gauche du cœur, correspondant au contour de l'oreillette gauche, a un développement plus grand que normalement. En revanche, l'arc inférieur, profil du ventricule gauche, est plus petit et la pointe du cœur est aiguë, bien visible au-dessus du diaphragme.

En oblique, l'oreillette fait une saillie dans l'espace clair rétrocardiaque, à quelques centimètres au-dessus du diaphragme. C'est en oblique postérieure droite ou en oblique antérieure gauche qu'il faut placer le malade pour observer nettement cette saillie auriculaire. Elle est plus ou moins accentuée. Dans les cas extrêmes, son ombre empiète sur l'ombre vertébrale, formant en bas un triangle clair limité en haut et en avant par le bord postérieur de l'ombre cardiaque, en bas par la coupole diaphragmatique, en arrière par la colonne vertébrale.

Cette saillie auriculaire est pathognomonique, mais elle est parfois difficile à apprécier chez certains sujets, bronchiteux ou obèses.

Or, dans l'espace clair rétrocardiaque compris entre le cœur et la colonne vertébrale se trouve un organe facilement explorable : l'œsophage. Celui-ci sera refoulé ou comprimé dans les hypertrophies de l'oreillette gauche.

Nous avons fait prendre au malade une bouillie opaque, assez épaisse (gélobarine de Poulenc pure), et nous avons constaté la présence, dans le rétrécissement mitral pur, d'une encoche œsophagienne, située au dessous des encoches aortique et bronchique normales et correspondant à l'hypertrophie de l'oreillette gauche.

Description de l'encoche œsophagienne du rétrécissement pur. — Rappelons quelques notions anatomiques.

Nous devons remarquer tout d'abord qu'en oblique antérieure gauche, ce n'est pas la face antérieure de l'œsophage qui forme le bord antérieur de l'ombre du conduit, mais la face antéro-gauche et le bord gauche.

A la partie supérieure du thorax, cette face de l'œsophage est rectiligne et répond, en avant à la face postérieure de la trachée, à gauche à la plèvre médiastine qui sépare notre organe de l'artère sous-clavière gauche et du canal thoracique oblique en haut et à gauche.

Plus bas, entre D^4 et D^5, l'œsophage est entouré par les deux crosses vasculaires : la veine azygos, à droite, qui ne nous intéresse pas ici ; la crosse de l'aorte à gauche. Celle-ci, après avoir contourné la bifurcation trachéale, enjambé la bronche gauche, contourne le bord gauche de la trachée, puis le bord gauche de l'œsophage sur lequel elle imprime une encoche, l'*encoche aortique*, enfin elle descend en arrière entre l'œsophage et la colonne vertébrale.

Immédiatement au-dessous de l'encoche aortique, la face antéro-gauche de l'œsophage est

croisée par la bronche gauche, horizontale et légèrement oblique d'avant en arrière. Sur le cadavre, on constate sur l'œsophage une petite empreinte pour le muscle broncho-œsophagien ; mais sur le vivant, les radiologistes constatent une *encoche bronchique*, plus petite et moins accentuée que l'encoche aortique immédiatement sus-jacente.

Plus bas encore, entre D^4 et D^9, l'œsophage correspond au péricarde. En haut, c'est le cul-de-sac de Haller entre les veines pulmonaires, en bas c'est l'*oreillette gauche*. Plus bas encore, l'œsophage est séparé du péricarde par un petit espace sous-péricardique (Portal). A ce niveau, la face postéro-gauche du cœur est constituée par une petite partie du ventricule gauche.

Normalement, les bords de l'œsophage sont, à ce niveau sensiblement rectilignes, plutôt convexes quand l'organe est bien rempli. Quand l'organe est peu rempli, les bords sont légèrement concaves, mais cette concavité, étendue à toute la portion, est à peine marquée.

Dans le rétrécissement mitral pur, se produit à deux travers de doigt au-dessous de l'encoche bronchique et à trois travers de doigt environ au-dessus du diaphragme, une encoche dont la concavité épouse la saillie de l'oreillette gauche.

Les *limites* supérieure et inférieure de l'encoche sont en général assez nettes et tranchent avec la partie normale de l'œsophage.

Cette encoche est plus ou moins *accentuée*. Parfois elle est à peine visible, au point qu'il faut faire varier l'angle sous lequel on examine le malade pour la mettre en évidence. Parfois, au contraire, elle est très nettement dessinée et s'aperçoit immédiatement. Parfois aussi, au début de la déglutition, la gélobarine s'arrête un instant au niveau du bord supérieur de l'oreillette, comme s'il existait un léger spasme, puis celui-ci cesse rapidement et la bouillie passe sans encombre en dessinant la petite encoche.

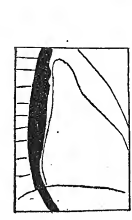
Valeur du symptôme. — Ce symptôme n'est pas absolument constant et ne s'observe bien que dans les rétrécissements mitraux s'accompagnant d'une certaine hypertrophie de l'oreillette gauche.

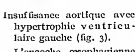
Il est inutile de le rechercher dans les cas évidents avec signes stéthacoustiques indiscutables et hypertrophie accentuée de l'oreillette gauche

Mais dans un grand nombre de cas que j'appellerai *moyens* où les signes stéthacoustiques sont peu nets, où le volume de l'oreillette est peu modifié, où l'examen en oblique montre peut-être une accentuation de la convexité de l'ombre auriculaire, mais sans qu'on puisse affirmer qu'elle est pathologique, la recherche de l'encoche œsophagienne peut être très utile et donner un argument de plus pour un diagnostic hésitant.

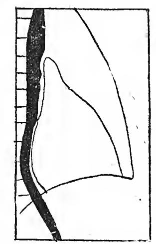
Si l'apparition de l'encoche traduit l'hypertrophie auriculaire, son absence ne permet pas de nier le rétrécissement mitral.

Diagnostic. — L'encoche œsophagienne du rétrécissement mitral peut être confondue avec une contraction œsophagienne, une ondulation péristaltique de l'œsophage situées sur la paroi antérieure du conduit. Mais celles-ci sont variables d'un moment à l'autre, leur situation varie, leur importance change également : tantôt elles sont très prononcées, tantôt elles sont à peine dessinées.




Insuffisance aortique avec hypertrophie ventriculaire gauche (fig. 3).

L'encoche œsophagienne est très bas située, immédiatement au-dessus du diaphragme.



Maladie mitrale (fig. 4).

Encoche beaucoup plus étendue que dans les cas précédents.

L'encoche du rétrécissement mitral est toujours fixe et identique à elle-même sur plusieurs clichés pris à divers intervalles. Par contre, elle varie suivant l'incidence sous laquelle on examine le malade. Les radiographies en série doivent donc toujours être prises rigoureusement sous le même angle.

Dans l'**hypertrophie ventriculaire gauche**, on constate également une encoche œsophagienne. Celle-ci a les mêmes caractères morphologiques que celle du rétrécissement mitral pur, mais elle est plus bas située, immédiatement au-dessus du diaphragme.

Par contre, elle nécessite, pour être visible, une augmentation déjà notable du ventricule, augmentation que révèlent très bien la téléradiographie ou l'orthodiagramme de face.

Son intérêt pratique est donc réduit.

Dans la **maladie mitrale**, le cœur présente non seulement une hypertrophie auriculaire, mais

encore une augmentation du volume du ventricule gauche. L'encoche œsophagienne est bien visible, beaucoup plus étendue que dans le rétrécissement et descendant bas vers le diaphragme.

Néanmoins, dans certains cas de maladie mitrale s'accompagnant d'une très légère hypertrophie ventriculaire, l'encoche peut être anaogue à celle du rétrécissement mitral pur.

Dans les **dilatations cardiaques totales,** 'œsophage est également comprimé ou refoulé et il décrit une courbure à assez grand rayon contournant la masse du cœur. Les signes cliniques, l'examen radiologique de face suffisent d'ailleurs en général pour poser le diagnostic.

Ce signe œsophagien de la dilatation cardiaque s'observe également dans les péricardites.

Conclusions. — L'étude radiologique de l'œsophage au cours des dilatations cardiaques nous a montré ;

1° Dans le rétrécissement mitral pur (dilatation de l'oreille gauche), la présence d'une encoche située à quelques centimètres au-dessus du diaphragme, sur la face antérieure du conduit et correspondant à la saillie auriculaire ;

2° Dans les hypertrophies ventriculaires gauches, une déformation analogue, moins constante, siégeant plus bas, à la partie inférieure de l'œsophage thoracique ;

3° Dans les dilatations cardiaques, comme dans les péricardites, une déformation de la portion correspondante de l'œsophage qui contourne par une courbe à grand rayon le pourtour de l'organe dilaté.

PYÉLOGRAPHIES A L'ABRODIL PAR VOIE INTRAVEINEUSE ET INTRARECTALE (1)

PAR

D. SICHEL et A. BOECKEL

Depuis la découverte, par von Lichtenberg et Swick, de la méthode des injections intraveineuses d'urosélectan pour réaliser des pyélographies, la plupart des urologistes et radiologistes utilisent couramment cet intéressant procédé d'exploration réno-urétérale, qui a, sur la pyélographie ordinaire, le très grand avantage de ne pas être douloureux.

Pour notre part, nous avons pratiqué actuellement trente-quatre pyélographies à l'urosélectan. Notre opinion est que, si la pyélographie ascendante doit être préférée dans la plupart des cas, parce qu'elle fournit les clichés les plus nets, la pyélographie intraveineuse est la méthode de choix dans beaucoup d'affections des reins et des uretères, notamment dans certaines anomalies urétéro-pyéliques : uretère bifide, uretère à abouchement extravésical, rein unique, etc. Elle est, en outre, une ressource précieuse dans tous les cas, assez nombreux d'ailleurs, où la pyélographie habituelle ne peut être appliquée.

Ayant eu tout dernièrement connaissance, par certaines publications étrangères de date récente (2), d'une nouvelle combinaison chimique, l'abrodil, substance susceptible, comme l'urosélectan, d'être injectée, à l'état de solution, dans une veine, pour obtenir la reproduction radiographique des cavités urinaires, nous nous sommes procuré ce produit (3), encore inconnu en France, et l'avons, jusqu'à ce jour, utilisé en injections intraveineuses dans 21 cas, soit : dans 8 cas de bassinets et uretères normaux, (fig. 1 à 3) 1 cas de ptose rénale, 2 cas de calculs urétéraux, 1 cas d'uretère double, 3 cas d'hydronéphrose, 2 cas d'hydro-

(1) Travail du Service urologique de la Clinique chirurgicale A (Professeur LERICHE) et du Service central de radiologie (Dr GUNSETT), Faculté de médecine de Strasbourg.

(2) BRONNER, 54e *Congrès allemand de chirurgie*, avril 1930. — BRONNER et SCHUELLER, Die Ausscheidungspyelographie mit Abrodil (*Deutsche med. Wochenschrift*, no 33, 1930, p. 1393). — BRONNER, HECHT et SCHUELLER, Ausscheidungspyelographie mit Abrodil (*Fortsch. auf dem Geb. d. Röntgenstr.*, 1930, vol. XLII, no 2, p. 206). — TESCHENDORF, 54e *Congrès allemand de chirurgie*, avril 1930. — RAVASINI, Pielografia ascendente e pielografia discendente. Bologna, Cappelli édit., 1930, p. 120-121.

(3) Nous exprimons nos sincères remerciements à la maison Bayer, qui a bien voulu mettre, pour nos expériences, un nombre suffisant d'échantillons d'abrodil à notre disposition.



Pyélogramme normal (voie intraveineuse) (fig. 1).



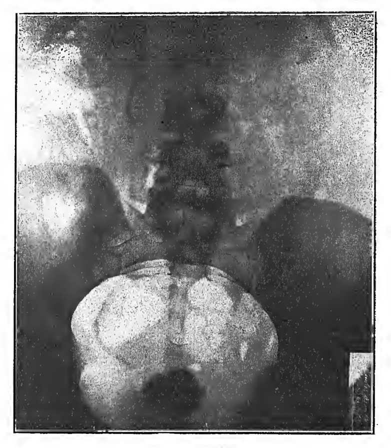
Pyélogramme normal (voie intraveineuse) (fig. 2).



Pyélogramme normal (voie intraveineuse) (fig. 3).



Hydronéphrose calculeuse (voie intraveineuse) (fig. 4).



Tuberculose rénale gauche (voie intraveineuse) (fig. 5).



Pyélogramme normal (injection intrarectale) (fig. 6).



Tuberculose rénale droite, bassinet gauche normal (injection intrarectale

néphrose calculeuse (fig. 4), 3 cas de tuberculose rénale (fig. 5), 1 cas de pyonéphrose non tuberculeuse.

Nous avons présenté nos premiers cas à la *Société française d'urologie* (séance du 15 décembre 1930) (1). Depuis notre communication, nous avons eu l'occasion d'effectuer encore plusieurs pyélographies intraveineuses à l'aide de ce produit. Les images obtenues ne le cèdent en rien, au point de vue de la netteté, à celles obtenues avec l'urosélectan.

L'abrodil est le mono-iodo-méthane-sulfonate de sodium, poudre blanche, cristallisée et inodore, très soluble dans l'eau. Il contient 52 p. 100 d'iode. Soumis à l'ébullition à 100° pendant quinze heures, l'abrodil en solution concentrée reste stable et ne met pas d'iode en liberté. Les solutions sont stérilisables sans crainte de décomposition et peuvent se conserver fort longtemps. Une dose de 100 centimètres cubes d'une solution à 20 p. 100 donne une image nette à partir de la cinquième minute jusqu'à deux heures et demie après l'injection. On obtient les plus belles radiographies quinze à vingt-cinq minutes après l'injection. L'abrodil est éliminé à peu près en totalité au bout de vingt-quatre heures, et en majeure partie dans les quatre premières heures.

La préparation de la solution est extrêmement simple. On dissout 20 grammes d'abrodil dans 100 centimètres cubes d'eau distillée ; on filtre et on stérilise par ébullition.

La veille de l'examen radiographique, le malade est alimenté très légèrement, surtout avec des bouillies, et la quantité des boissons est réduite au minimum. Ce soir-là, et le lendemain matin, une demi-heure avant l'examen, on donne un lavement évacuateur.

L'injection intraveineuse est faite au moyen d'une seringue de 100 centimètres cubes ; on injecte lentement (en deux à trois minutes) les 100 centimètres cubes de la solution à 20 p. 100 (à la température du corps) : il est inutile de mettre dix à quinze minutes pour l'injection, comme cela est recommandé pour l'urosélectan.

Nous prenons au minimum trois clichés : le premier, cinq à dix minutes après l'injection ; le second, *le meilleur en général*, au bout de quinze à vingt-cinq minutes ; le troisième au bout d'une heure et plus. Lorsqu'il existe des troubles sérieux de l'élimination rénale, on est obligé de faire plusieurs radiographies supplémentaires.

(1) BOECKEL et SICHEL, Pyélographies par injections intraveineuses et intrarectales d'abrodil (*Société française d'urologie*, 15 décembre 1930). — SICHEL et BOECKEL, Quatorze pyélographies par injections d'abrodil (12 par voie endoveineuse, 2 par voie rectale) (*Société de médecine du Bas-Rhin*, 20 décembre 1930).

Ajoutons que, par la compression utérérale, on obtient les clichés les plus nets.

Comparé à l'urosélectan, l'abrodil nous paraît présenter les avantages suivants, autant que nous puissions en juger d'après nos deux statistiques encore peu importantes.

La préparation à injecter est plus facilement et plus rapidement réalisable, et surtout les solutions se conservent mieux et plus longtemps. A l'abri de la lumière, les solutions stériles restent stables pendant un temps prolongé.

Chez les malades injectés avec de l'abrodil, nous n'avons, jusqu'à présent, observé aucun des inconvénients qui ont été signalés à la suite des injections d'urosélectan ; ou, du moins, ces inconvénients n'existent qu'à un degré plus faible. L'abrodil serait-il moins toxique ? En tout cas, on peut l'employer à une concentration assez faible : 20 p. 100, alors que l'urosélectan doit être utilisé en solution à 40 p. 100 ou, tout au moins, à 30 p. 100.

La congestion céphalique, la sensation de sécheresse désagréable de la bouche et de soif vive sont beaucoup moins accusées que lorsqu'on utilise l'urosélectan. Nous n'avons jamais encore observé de syncope avec l'abrodil, alors que trois de nos patients injectés avec l'urosélectan nous ont donné passagèrement de vives inquiétudes : fléchissement du pouls, pâleur prononcée, perte de connaissance. Deux autres malades ont présenté pendant plusieurs jours une urticaire fort gênante ; rien de semblable, jusqu'à ce jour, avec l'abrodil.

Il y a peu de temps, nous avons réussi à obtenir des pyélogrammes par un procédé plus simple encore que l'injection intraveineuse : l'application *par voie rectale*.

La seule publication sur cette technique particulière est un bref article de Köhler (2), paru le 13 septembre 1930 dans le *Zentralblatt für Chirurgie*. Séduits par la facilité et l'innocuité de ce mode d'application, nous l'avons utilisé chez 6 malades, en suivant à la lettre les instructions de Köhler : jeûne presque complet la veille au soir, complet le matin même ; lavement évacuateur ; puis, deux heures après, injection intrarectale d'une solution d'abrodil, à travers un tube introduit dans l'anus, s'arrêtant immédiatement au-dessus du sphincter anal.

La solution d'abrodil pour application par voie rectale doit, d'après Köhler, être plus concentrée que celle utilisée par la voie veineuse. On injecte 30 grammes d'abrodil en solution dans

(2) H. KÖHLER, Die rektale Ausscheidungspyelographie (*Zentralblatt für Chirurgie*, 13 septembre 1930, n° 37, p. 2306).

50 centimètres cubes d'eau (soit une solution à 60 p. 100), avec addition de 15 gouttes de laudanum. Une demi-heure après cette injection, on prend un premier cliché ; le deuxième cliché est pris quinze minutes plus tard ; le troisième, une heure et quart à une heure et demie après l'introduction de la solution opaque.

Nos deux premiers cas d'injection rectale furent des échecs complets ; nous allions presque renoncer à cette technique, lorsque nous eûmes l'heureuse fortune d'obtenir, chez un troisième sujet, une image suffisante des bassinets et des uretères, normaux d'ailleurs (fig. 6). Chez une quatrième malade, atteinte de tuberculose rénale droite, la solution à 20 p. 100 suffit pour obtenir une bonne reproduction du bassinet gauche sain ; à droite, absence d'image pyélique (fig. 7).

Notre cinquième cas fut de nouveau un échec. Par contre, chez un sixième sujet, atteint de bacillose du rein droit, la pyélographie intrarectale montra à gauche un bassinet normal ; à droite, côté malade, pas d'image.

La netteté des pyélogrammes réalisés par voie rectale n'est pas comparable à celle de la pyélographie ascendante, ni même à celle des clichés obtenus après injection intraveineuse d'abrodil.

Les figures 1 et 6 concernent des pyélogrammes après injection intraveineuse et intrarectale chez le même sujet.

N'oublions pas que l'application intrarectale n'est qu'à ses débuts et que nos trois pyélogrammes réussis sont les premiers réalisés en France. On peut espérer obtenir mieux, et c'est à l'amélioration de la technique que nous allons nous attacher ; car, si la méthode intrarectale arrive à fournir souvent sinon des images très nettes, du moins des images suffisantes, elle sera certainement très intéressante à appliquer chez des sujets ayant des veines très petites, difficiles à injecter, chez d'autres, réfractaires aux injections intraveineuses, enfin et surtout chez les jeunes enfants.

L'application par le rectum présente sur l'injection intraveineuse l'avantage de permettre l'élimination plus rapide et plus facile de l'abrodil : on l'obtiendra, en effet, par un simple lavement évacuateur.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les syndromes épiphysaires chez l'enfant.

Dans un important travail, R. SIMONINI (*Giornale medico dell' Alto Adige*, octobre 1930) rapporte deux observations de macrogénitosomie précoce qu'il croit d'origine épiphysaire. Chez ces deux malades, âgés respectivement de onze ans et de quatre ans, le développement des organes génitaux, et en particulier du pénis, était considérable ; il s'y associait un développement somatique et squelettique supérieur de huit à dix ans à celui des enfants du même âge (le premer enfant pesait 46 kilogrammes et mesurait 1m,37 ; le second pesait 31 kilogrammes et mesurait 0m,97) ; l'intelligence était nettement en retard en ne considérant que l'âge apparent, mais était presque normale si l'on tenait compte de l'âge réel ; l'auteur n'a pas observé de troubles psychiques ni une précocité particulière de l'instinct sexuel, contrairement à ce que relatent d'autres auteurs. Enfin, il n'existait chez les deux enfants aucun signe de tumeur cérébrale. En l'absence de vérification anatomo-pathologique, l'auteur ne peut préciser la cause du syndrome observé, mais il lui semble cependant que l'origine dyspinéalique est certaine. Il fait suivre cette observation d'une revue très complète de la question et résume la plupart des observations de syndromes épiphysaires actuellement connues.

JEAN LEREBOULLET.

Septicémie mortelle à bacille de Friedlander.

A. GUALDI (*Il Morgagni*, 14 décembre 1930) rapporte un cas mortel de septicémie à bacille encapsulé de Friedlander. L'affection évolua en quatre mois sous forme d'une fièvre intermittente assez semblable à la fièvre palustre. Dans la dernière semaine de la maladie, se produisit une localisation splénique de l'infection, avec formation d'un abcès dans lequel fut trouvé, en culture pure, le bacille de Friedlander. L'auteur insiste sur la rareté d'une telle localisation ; il discute d'autre part l'étiologie de la septicémie et se demande si l'on ne devrait pas incriminer un ozène qui existait avant la septicémie ; on sait en effet que le bacille de l'ozène présente les mêmes caractères morphologiques et culturaux que le bacille de Friedlander ; il serait donc assez logique de considérer l'ozène comme une infection locale à bacille de Friedlander.

JEAN LEREBOULLET.

L'absorption de l'hormone folliculaire par voie gastrique.

MARIA M. MAINO (*Archivo dello istituto biochimico italiano*, novembre 1930) a étudié chez le rat les effets de l'absorption par voie gastrique d'hormone folliculaire ; elle a constaté que la muqueuse digestive se prêtait à merveille à l'absorption de l'hormone ovarienne ; la dose active par voie buccale d'hormone en solution aqueuse n'est que le triple de la dose active par voie parentérale. L'absorption par voie gastrique n'est pas influencée par le degré de pureté de la solution employée. Par contre, le véhicule a une grande importance et les solutions les plus actives sont les solutions alcooliques ; c'est ainsi que la dose active par voie buccale en solution alcoolique est la même que la dose active par voie parentérale en solution aqueuse.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE.

5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

LES ATHÉTOSES

PAR

Henri ROGER

Professeur de clinique neurologique à la Faculté de médecine de Marseille.

A l'occasion d'un malade que nous avons eu l'occasion d'observer ces jours derniers à la clinique neurologique et d'autres enfants que nous pouvons suivre de loin en loin à la consultation, j'ai pensé devoir vous résumer nos connaissances actuelles sur le syndrome athétosique (1).

Mais auparavant je tiens à vous indiquer les principales caractéristiques du cas qui est le point de départ de cette leçon.

Le petit malade de treize ans, qu'il vous a été donné de voir récemment dans le service, présentait : d'une part un syndrome pyramidal, surtout net à droite, et caractérisé par du déficit moteur, de la contracture, des réflexes tendineux un peu vifs et un réflexe plantaire en extension du côté droit ; d'autre part, certaines particularités intéressantes.

Au lit, en décubitus dorsal, le membre droit est en rotation externe, les doigts fréquemment animés de mouvements lents de flexion et d'extension ; quelquefois l'épaule droite se soulève et est portée en avant. Quoique moins fréquents, ces mouvements se retrouvent à gauche. Les orteils se fléchissent et s'étendent ; parfois un mouvement d'enroulement des membres supérieurs s'accompagne de flexion brusque des deux membres inférieurs. Des spasmes surviennent, qui fixent les membres dans une position bizarre, soit spontanément, soit à l'occasion d'un mouvement volontaire, soit pendant l'élocution. D'autres fois, lorsqu'on dit au petit malade de fléchir les orteils, alors qu'à gauche le mouvement s'effectue normalement, à droite les orteils s'étendent.

Quoique la contracture soit nette, il est possible, fait paradoxal, par un effort lent et progressif, de renverser les phalanges à angle droit sur les métacarpiens ; de même la flexion dorsale du pied est exagérée, et il est possible d'obtenir aux genoux un angle obtus ouvert en avant ; il existe donc de l'hypotonie associée à la contracture d'action.

Le pincement, la piqûre amènent un triple retrait des membres inférieurs ; la zone cutanée dont l'excitation produit le signe de Babinski s'étend à toute la partie externe du dos du pied droit et à la face externe de la jambe jusqu'au genou.

La station debout est très gênée et la marche impossible, si deux personnes ne fournissent pas des points d'appui, tant à cause des mouvements involontaires que de la contracture. En effet, alors que la jambe gauche est à peu près normale, le genou droit vient se placer devant le genou gauche, le pied, pointe en dehors et abaissée, appuyant par le bord interne.

L'état psychique est satisfaisant ; bien que l'enfant n'ait jamais été à l'école, il lit et écrit couramment : cependant il n'a commencé à parler qu'à deux ans et demi.

Les *antécédents* héréditaires sont bons, il n'y a pas de syphilis chez les parents. L'accouchement a nécessité une application de forceps à la dixième heure du travail (enfant de 5 kilogrammes) ; le nouveau-né était violacé, mais on n'a eu aucune peine à le ranimer.

(1) Leçon clinique du 8 mai 1930, recueillie par le Dr Pitot, assistant à la Clinique neurologique.

Ces quelques renseignements donnés sur le cas qui fait l'objet de cette leçon, nous pouvons définir l'athétose un *syndrome moteur d'origine cérébrale, caractérisé par des mouvements involontaires, ondulatoires, lents, de faible amplitude, prédominant aux extrémités des membres supérieurs.*

Nous décrirons d'abord le syndrome athétosique, puis les principaux types cliniques, l'athétose double, pure ou associée au syndrome pyramidal, l'athétose familiale, l'hémiathétose. Nous dirons enfin quelques mots de la physio-pathologie.

Le syndrome athétosique.

Il comprend quatre éléments : *mouvements athétosiques, spasmes nerveux, hypertonie, syncinésies.*

1° Les **mouvements athétosiques**, assez lents, de faible amplitude, sont de type ondulant, reptatoire.

Ils prédominent à la *main* : les doigts sont animés de mouvements incessants, prenant chaque doigt séparément et réalisant les positions les plus bizarres, rappelant les reptations des tentacules de poulpe. Ces mouvements ne sont pas soumis à l'action de la volonté ; ils sont au contraire exagérés par l'émotion, les mouvements volontaires. Plus amples dans la station debout, ils diminuent dans le décubitus dorsal et disparaissent même dans le décubitus ventral.

Ils se distinguent facilement des tremblements à allure rythmique, des myoclonies à secousses plus brusques, des tics répétant toujours les mêmes actes, de la chorée aux gestes plus amples, plus brusques, plus illogiques. Quelques cas d'athétose s'accompagnent de mouvements plus intenses, *mouvements choréo-athétosiques.*

Les mains s'ouvrent et se ferment comme pour capter un objet imaginaire. Les doigts se tordent, s'éversent surtout en arrière, en une hyperextension pathologique des dernières phalanges sur les premières, à la manière des danseuses cambodgiennes. A ces mouvements des doigts s'associent des mouvements de pronation de la main en extension sur le poignet, et parfois un mouvement plus discret d'enroulement de tout le membre.

Aux *membres inférieurs*, les orteils bougent d'une façon continuelle ; le cou-de-pied présente des mouvements de circumduction.

A la *face*, les muscles, surtout les muscles du domaine du facial inférieur, exécutent une mimique désordonnée, qui finit par rider le visage, et donner un masque vieillot. « Le rire large est l'expression la plus fréquente, qui suit, illogiquement et sans ordre, celle de tristesse, de crainte, de curiosité, de découragement, d'admiration » (Dejerine).

Ces grimaces incessantes surviennent soit spontanément, soit au cours de la parole, de la mastication.

La langue reste souvent pendante hors de la bouche.

La tête s'incline en avant et de côté, les épaules esquissent un mouvement alternatif de « valse chaloupée ».

2° Au mouvement athétosique s'associent souvent des **spasmes d'ensemble du membre**. Ces spasmes, généralement douloureux, immobilisent brusquement le membre, à l'occasion d'un mouvement ou d'une excitation superficielle, en une attitude bizarre : membre inférieur en hyperextension ou en flexion, membre supérieur en extension avec pronation exagérée, cou en torticolis ou rétrocolis.

Chez un malade de Souques et H. Valter (*Soc. neur.*, 9 novembre 1922), athétosique depuis l'enfance, des contractures musculaires violentes localisées au grand pectoral et au grand dorsal entraînèrent vers l'âge de cinquante-deux ans une luxation récidivante de l'épaule. La section des tendons du grand pectoral et du grand dorsal amena la cessation des paroxysmes.

3° L'**hypertonie** des athétosiques est une hypertonie curieuse, hypertonie d'attitude, et au cours des mouvements, contrastant avec un fond de véritable *hypotonie* (Foerster), quand le malade est complètement au repos, comme le montre l'hyperlaxité articulaire, en particulier la subluxation des phalanges dans les mouvements passifs.

4° Les **syncinésies** sont particulièrement exagérées.

Tous ces troubles rendent au malade tous les actes difficiles, même ceux de s'habiller, de boire, de manger, de marcher. La marche se fait cuisses en adduction, orteils frottant le sol comme dans le Little. La parole est lente, traînante, monotone, comme tirée hors de la bouche (Seeligmuller), l'écriture embrouillée, illisible.

L'attitude du malade serait, d'après les classiques (Foerster), celle du fœtus, celle du nouveau-né. Pour Wilson, il s'agirait d'une posture changeante, dérivant de la rigidité décérébrée. En réalité, l'attitude est assez variable suivant les cas.

Formes cliniques de l'athétose.

1° **Athétose double congénitale pure : syndrome de Cécile Vogt.** — Le tableau est celui que nous venons de prendre pour type, avec ses mouvements, ses spasmes, ses syncinésies incessantes de la face, du cou, des membres, qui rendent à peu près impossible tout acte un peu compliqué. La marche est spasmodique, parfois sautillante. La mastication, la déglutition, la phonation sont très gênées. Il y a des crises de pleurer et de rire spasmodique. L'intellect n'est pas profondément atteint, si l'on tient compte de l'impossibilité où se trouve l'enfant d'aller à l'école. Les réflexes sont exagérés, sans clonus ; il y a un faux Babinski par extension athétosique, incessante, du gros orteil.

Babinski et Jarkowski ont signalé un cas curieux d'athétose bilatérale, extrêmement intense, entraînant une impotence grave, sans signes pyramidaux ni cérébelleux, qui présentait une inversion curieuse de la motilité volontaire. Le petit malade, cependant intelligent et docile, commençait par exécuter presque toujours le mouvement inverse de celui qui lui était commandé ; dans les épreuves de résistance, il contractait ses muscles, quand on lui demandait de se prêter au mouvement passif, et il relâchait ses muscles lorsqu'on lui demandait de s'y opposer.

La *maladie débute dès les premiers mois de la vie extra-utérine*, généralement par des grimaces de la face. Fait particulier, l'*évolution* est légèrement régressive, et au bout de quelques années le syndrome va en s'atténuant.

Ce syndrome correspond, comme l'a montré Cécile Vogt, à des *lésions* particulières du striatum (putamen et noyau caudé), qui donnent un *aspect marbré au striatum* sur les coupes colorées au Pal-Kulschitzky.

Bon nombre de ces enfants sont nés en état de mort apparente, mais les lésions striées ne seraient pas dues aux traumatismes obstétricaux ; elles auraient une origine intra-utérine.

2° **Athétose double avec diplégie spasmodique.** — Au syndrome précédent s'associe un syndrome pyramidal double ; hypertonie intense (sans hypotonie au repos comme dans la maladie de Cécile Vogt), jambes demi-fléchies, genoux accolés l'un à l'autre, exagération des réflexes avec clonus comme dans la maladie de Little, et signe de Babinski.

Parfois même, et ce fait curieux a été signalé par Guillain et Dubois (*Soc. neur.*, 7 mai 1914), la zone cutanée dont l'excitation provoque l'appa-

tion du phénomène de l'orteil de Babinski s'étend à toute la moitié correspondante du tégument. D'autres fois, l'excitation d'un point quelconque d'une moitié du corps déclenche un réflexe contralatéral d'extension de l'orteil. Le petit malade qu'il vous a été donné de voir dans notre service présentait ces deux phénomènes d'extension et de diffusion.

La compression des globes oculaires pratiquée comme pour la recherche du réflexe oculo-cardiaque amène, dans certains cas, la disparition des mouvements anormaux (Guillain et Dubois, *Soc. neur.*, juin 1914) ; d'autres fois l'inverse se produit (Lhermitte et L. Cornil).

Contrairement à ce qui se passe dans la maladie de C. Vogt, où les *troubles psychiques* sont toujours peu marqués, ici il est fréquent de rencontrer de tels troubles, en particulier du déficit intellectuel associé à des crises d'épilepsie. Roussy et Mlle Lévy ont publié un cas curieux d'athétose bilatérale acquise avec crises jacksoniennes à aura visuelle (*Soc. neur.*, 10 janvier 1924).

D'autre part, à l'inverse de syndrome de Cécile Vogt, l'athétose double avec diplégie spasmodique a une *évolution* toujours progressive.

Un autre caractère particulier de l'athétose double avec diplégie spasmodique réside dans la *date d'apparition de l'affection*, qui n'est pas obligatoirement congénitale et peut survenir dans la première enfance à la suite d'une maladie infectieuse.

Les *lésions* de l'athétose double avec diplégie sont à la fois *striées* (comme dans le syndrome précédent) et *corticales*.

Dans une précédente leçon sur les syndromes sous-corticaux, je vous ai parlé de la coexistence de lésions hépatiques avec des affections du striatum, dans la maladie de Wilson et la pseudo-sclérose de Westphall-Strümpell. Cette dégénération se rencontre encore quelquefois dans d'autres lésions du système extrapyramidal ; elle a notamment été signalée par de Giacomo (*Il Policlinico*, *Gaz. medica*, 1er mars 1929) chez un malade atteint d'athétose double congénitale avec diplégie spastique et troubles psychiques : prolifération marquée du tissu conjonctif avec atteinte prédominante du tissu réticulaire.

Athétose pure et athétose avec diplégie spasmodique constituent deux types importants du grand groupe des ENCÉPHALOPATHIES INFANTILES.

Avec Magni (*Riv. di patol. nerv. e mentale*), on peut classer ces encéphalopathies de la manière suivante :

1° Formes PARÉTOSPASTIQUES, dans lesquelles prédominent la paralysie et l'altération des mouvements volontaires, formes à proprement parler cinématiques que réalise surtout la contracture pyramidale.

Dans ce groupe rentrent : *a*) l'*hémiplégie cérébrale infantile* ; *b*) la *diplégie cérébrale infantile et la maladie de Little* ; *c*) la *paralysie pseudo-bulbaire*.

2° Formes AKINÉTO-HYPERCINÉTIQUES, où il n'existe pas de vraie paralysie, mais une altération des mouvements automatiques et subconscients avec libération des mouvements volontaires. C'est le type de la rigidité strio-pallidale, qui peut s'accompagner ou non d'hypercinésies.

Dans ce groupe rentrent :

a. L'*athétose double par état marbré du striatum* (syndrome de Cécile Vogt) ;

b. La *chorée congénitale* ;

c. La *rigidité strio-pallidale*, dont le parkinsonisme post-encéphalitique est une forme fréquente ;

d. La *dégénérescence hépato-lenticulaire*, groupe qui comprend la *maladie de Wilson* et la *pseudo-sclérose de Westphal-Strumpell* ;

e. Le *syndrome de rigidité décérébrée*.

3° Formes MIXTES, PARÉTIQUES, AKINÉTIQUES, HYPERCINÉTIQUES, qui renferment le plus grand nombre de cas. Le type le plus important dans ce groupe est le syndrome pyramido-strié de la sclérose cérébrale infantile, l'*athétose double avec diplégie spasmodique de l'enfance*, où se trouvent si fréquemment associés les hypercinésies, les manifestations convulsives et le déficit intellectuel.

3° **Athétose familiale.** — Bien plus rarement observé, le caractère familial de certains cas d'athétose a été signalé par Renault et Halbron pour la maladie de Cécile Vogt. Syllaba et Henner (*Rev. neur.*, 1926) l'ont rencontré également dans l'athétose avec diplégie. Les cas de ces derniers auteurs se distinguent par :

a. D'autres anomalies, en particulier déformations craniennes, pinceau conjonctival triangulaire vasculaire bilatéral, et nystagmus spontané;

b. Abolition des réflexes tendineux ;

c. Exagération du réflexe crémastérien avec zone réflexogène étendue sur tout le corps;

d. Coexistence de signes pyramidaux, Babinski vrai ou signe de l'éventail, ou Mendel-Bechterew.

4° **Hémiathétose.** — Dans l'hémiathétose, les mouvements anormaux sont les mêmes que dans l'athétose double, mais il ne s'agit pas d'athétose pure. Il y a toujours un syndrome pyramidal associé, quelquefois avec hémianesthésie, du moins au début. Cette hémianesthésie s'explique facilement par l'extension de la lésion à la couche optique.

L'hémiathétose complique presque exclusivement les hémiplégies de l'enfant, mais elle suit parfois certaines hémiplégies de l'adulte et du vieillard.

Il existerait, d'après Lhermitte et Cornil (*Soc. neur.*, 3 juin 1920), chez l'adulte ou le vieillard, un *syndrome pseudo-bulbaire* avec ***hémiathétose***, causé par des lésions hémorragiques

ou malaciques, siégeant au niveau du striatum. Ce syndrome, qui survient à la suite d'ictus répétés, se caractérise, outre l'athétose, par des désordres dans les mouvements associés comme la marche, la déglutition, la phonation et la mimique. Dans quelques cas les phénomènes pyramidaux du début rétrocèdent, au point d'être difficilement décelables, à mesure que s'installent les troubles des mouvements associés.

Physio-pathologie.

L'athétose est surtout considérée comme la conséquence de lésions de nature variable, mais toujours localisées au STRIATUM, c'est-à-dire au putamen et au noyau caudé. Cette théorie classique soutenue par Landouzy, Grasset, C. et O. Vogt, Pierre-Marie et Lhermitte, Ramsay Hunt, Souques, Foerster, est confirmée par la constatation dans un grand nombre de cas de lésions du corps strié : état marbré, lésions propres aux encéphalopathies infantiles, hémorragie, malacie, reliquat de processus infectieux.

D'autres auteurs ont vu se produire des mouvements athétosiques après des lésions portant sur d'autres formations grises de la base, comme le *thalamus* (Dejerine, von Monakow), le *corps de Luys*, le *noyau rouge*, sur les *pédoncules cérébelleux* et même la *voie pyramidale*. Chacune de ces constatations est venue élargir la conception de l'athétose.

Récemment Minkowski (*Congrès alién. et neur.*, Paris 1925), après l'excision du centre moteur cortical d'un hémisphère, a vu se produire chez le chat des mouvements anormaux, lents, à caractère athétosique, entrecoupés de spasmes, et renforcés par un état de tension affective. Ces mouvements sont localisés aux membres antérieurs, les plus habiles, par suite ceux où ils doivent être le plus visibles, et prédominent dans le membre opposé à la lésion. L. S. Omorokow (*Vestnik chir. i progran. oblastei*, 1925, t. IV, nº 10-11) a eu l'occasion de voir disparaître, par excision du centre cortical, les mouvements athétosiques de deux malades. Chez l'un de ces malades, l'origine corticale est démontrée par l'association de crises épileptiques et la découverte, à l'intervention, de reliquats infectieux au niveau du cortex et des méninges.

La possibilité de la LOCALISATION CORTICALE DE L'ATHÉTOSE a pu être ainsi envisagée.

Peut-être théorie striée et théorie corticale de l'athétose ne sont pas aussi éloignées l'une de l'autre qu'elles le paraissent. Pour certains auteurs, en particulier pour Ramsay Hunt, les mouvements anormaux qui font partie du syndrome strié ne seraient-ils pas dus à l'action d'arrêt, l'action régulatrice, que le striatum exerce sur les excitations motrices plus ou moins désordonnées parties de l'écorce?

SUR L'ACTION PHARMACODYNAMIQUE DE QUELQUES AMINO-ALCOOLS DÉRIVÉS DE LA NORÉPHÉDRINE, DE L'ÉPHÉDRINE ET DE L'ÉTHANOLAMINE

PAR

Jeanne LÉVY et Mme SERGENT-MONSARRAT

Les propriétés sympathomimétiques de l'éphédrine, propriétés qui se manifestent même lorsque cette substance est administrée par voie buccale, lui ont acquis une place importante dans la thérapeutique moderne où l'on utilise tour à tour son action vasoconstrictrice en oto-rhino-laryngologie, ses effets hypertenseurs dans certains états anaphylactiques ou spasmodiques, notamment dans les crises d'asthme, et son action mydriatique en oculistique. Toutefois, à côté de propriétés si remarquables, qui justifient son emploi en clinique, l'éphédrine peut exercer à fortes doses et même, dans certaines conditions, à faibles doses, une action dépressive cardiaque qui n'est pas négligeable et qui limite son utilisation.

C'est précisément dans le but de découvrir de nouvelles substances douées de propriétés sympathomimétiques analogues mais de toxicité moindre, que, dans ces dernières années, les chimistes ont préparé par voie synthétique un certain nombre d'homologues ou d'isologues de l'éphédrine. Leur tâche fut simplifiée par le travail de Späth qui, en réalisant la synthèse de l'éphédrine, fixa d'une façon certaine sa constitution.

A côté des homologues inférieurs et supérieurs de l'éphédrine, $C^6H^5 — CHOH — CH (CH^3) NHCH^3$, on prépara ceux de la noréphédrine, $C^6H^5 — CHOH — CH (CH^3) NH^2$, autre alcaloïde isolé également de l'*Ephedra vulgaris* et qui a été préparé synthétiquement.

L'examen pharmacologique de ces diverses substances montra que parmi celles-ci trois des plus simples : la phényléthanolamine $C^6H^5 — CHOH — CH^2 — NH^2$, le phényl 1 méthylamino 2 éthanol 1, $C^6H^5 — CHOH — CH^2NH$

CH^3 et la norhomoéphédrine C^6H^5 — CHOH — CH (C^2H^5) NH^2 possèdent des propriétés sympathicomimétiques comparables à celles de l'éphédrine.

1° La phényléthanolamine, étudiée par Barger et Dale (1), Hirose (2) et Tainter (3), se caractérise par une élévation de la pression artérielle lente et durable analogue comme importance à celle de l'éphédrine naturelle et par une toxicité qui, déterminée sur certaines espèces (rat), est comparable à celle de l'éphédrine (Tainter) et sur d'autres espèces (Alles) (4) est, soit supérieure (lapin), soit inférieure (cobaye) ;

2° Le phényl 1 méthylamino 2 éthanol 3 préparé par M. Fourneau (5) provoque chez le chien une augmentation de la pression artérielle comparable à celle de l'éphédrine naturelle. Comme il s'agit d'une substance racémique, il est probable que l'un des isomères optiques aurait une activité supérieure à celle de l'éphédrine ;

3° La norhomoéphédrine, préparée par M. Tiffeneau et l'une d'entre nous (6) et dont l'action pharmacodynamique a été étudiée par ces auteurs en collaboration avec M. Paul Boyer, possède une action hypertensive appréciable qui peut être comparée à celle que provoque l'éphédrine naturelle. La noréphédrine, déjà étudiée par Nagai puis récemment par Chen (7) et par l'une d'entre nous, a aussi une action hypertensive importante.

Enfin récemment Curtis (8) a étudié l'action pharmacodynamique de quelques homologues de l'éphédrine de formule générale C^6H^5 — CHOH — CH (CH^3) N (R) R′ possédant une fonction amine tertiaire dans lesquels R et R′ sont des radicaux méthyle, éthyle, propyle et butyle. Ces substances manifestent une action hypertensive qui toutefois est moindre que celle de l'éphédrine.

A côté de ces quelques substances qui possèdent toutes, quoique à des degrés divers, une action hypertensive, les homologues supérieurs de l'éphédrine préparés par M. Fourneau, C^6H^5 — CHOH — CH (R) NH — CH^3 dans lesquels R est un éthyle ou un propyle, ainsi que les homologues supérieurs de la noréphédrine préparés par M. Tiffeneau et Jeanne Lévy, C^6H^5 — CHOH — CH (R) NH^2 dans lesquels R est un propyle ou un phényle, manifestent des propriétés hypotensives et possèdent, même à faibles doses, une action dépressive sur le myocarde.

Il n'est donc pas douteux, d'après ces résultats, que les différents radicaux substituant une molécule exercent une influence prépondérante sur les propriétés physiologiques de cette molécule, comme ils agissent d'ailleurs sur ses propriétés chimiques et physiques.

Afin de préciser les rapports qui existent entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique dans la série de l'éphédrine, nous avons examiné les propriétés cardio-vasculaires de quelques amino-alcools, dont le squelette carboné se rapproche de celui de l'éphédrine ou de la noréphédrine, mais dans lesquels l'hydrogène de la fonction alcool secondaire est substitué par un méthyle ou un éthyle.

Nous avons examiné au point de vue de leur action pharmacodynamique les quatre substances suivantes :

1° Le phényl 2 amino 1 propanol 2 : C^6H^5 (CH^3) COH — CH^2NH^2 ;

2° Le phényl 2 amino 1 butanol 2 : C^6H^5 (C^2H^5) COH — CH^2NH^2 ;

3° Le phényl 3-méthylamino 2-butanol 3 : C^6H^5 (CH^3) COH — CH (CH^3) NH — CH^3 ;

4° Le phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 : C^6H^5 (C^2H^5) COH — CH (CH^3)NH — CH^3.

Parmi ces quatre substances, le phényl 2 amino 1 propanol 2 C^6H^5 (CH^3) COH — CH^2NH^2 a seul été reconnu doué de propriétés hypertensives qui sont comparables comme importance et comme durée à celles de l'éphédrine racémique. Cependant le mécanisme de l'action de cette substance est différent de celui de l'éphédrine, car le phényl 2 amino 1 propanol 3 n'agit, comme on le montrera dans la partie expérimentale, que très faiblement sur le pneumogastrique.

Quant aux trois autres phénylaminoalcools examinés par nous, leur action est nettement différente. L'un, le phényl 2 amino 1 butanol 2, agit peu sur la pression artérielle du chien, tandis que les deux autres substances provoquent dans les mêmes conditions de l'hypotension.

A côté de l'étude pharmacodynamique des homologues de l'éphédrine et de la noréphédrine nous avons examiné l'action cardio-vasculaire de quelques éthanolamines et propanolamines disubstituées, à savoir :

(1) C. Barger et H. Dale, *Journ. physiol.*, XCI, 1910, p. 19.

(2) Hirose, *Mitt. a. d. mediz Fak. Kaiser. Univ. Tokyo*, XIII, 1915, p. 459.

(3) Tainter, *Journ. pharm. and exp. therap.*, XXXVI, 1929, p. 29.

(4) Alles, *Journ. pharm. and exp. therap.*, XXXII, 1927, p. 121.

(5) L'action pharmacodynamique du phényl 1 méthylamino 2 éthanol ainsi que celle des homologues supérieurs de l'éphédrine préparés par M. Fourneau ont été examinées au laboratoire de pharmacologie de la Faculté de médecine.

(6) M. Tiffeneau et Jeanne Lévy, *C. R. Ac. sc.*, CLXXXIII, 1926, p. 969. — M. Tiffeneau, Jeanne Lévy et Paul Boyer, *Paris médical*, XVIII, 1928, p. 553.

(7) K.-K. Chen, Chang Keng Wu et E. Henriksen, *The Journal of pharm. and exp. therap.*, XXXVI, 1929, p. 363.

(8) Curtis, *Journ. pharm. and exp. therap.*, XXXV, 1929, p. 321.

1° La diéthyléthanolamine $(C^2H^5)^2COH$ — CH^2NH^2 ;

2° La dipropyléthanolamine $(C^3H^7)^2COH$ — CH^2NH^2 ;

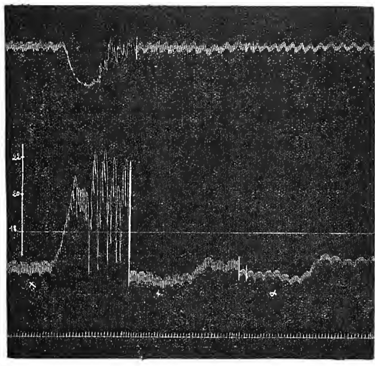
3° La dibenzyléthanolamine $(C^7H^7)^2COH$ — CH^2NH^2 ;

4° La diéthylpropanolamine $(C^2H^5)^2COH$ — CH NH CH^3.

Nous avons pu constater que, tandis que le premier terme étudié se caractérise par sa faible toxicité cardiaque et une action vaso-constrictive importante, les homologues supérieurs dépriment le cœur et sont d'autant plus toxiques que leur poids moléculaire est plus élevé ; quant à la diéthylpropanolamine, elle manifeste, en même temps qu'une légère hypotension, une action vaso-dilatatrice.

I. Phényl 2 propanol 2, amine 1 C^6H^5 (CH^3) COH — CH^2 NH^2. — La phényl 2 propanol 2 amine 1 a été obtenue par action de l'iodure de magnésium méthyle sur le chlorhydrate d'amino-acétophénone C^6H^5 — CO — CH^2 NH^2,HCl.

Son chlorhydrate utilisé dans nos essais pharmacodynamiques cristallise dans un mélange d'alcool et d'éther anhydre en fines aiguilles blanches fusibles à 150-152°. Nous avons étudié son action sur les appareils cardio-vasculaire et respiratoire de quelques animaux homéothermes ou hétérothermes.



Action du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 sur la pression artérielle du chien (fig. 1).

Chien 14 kg,5. De haut en bas, tracé oncographique rénal, pression carotidienne et temps en secondes.

En X, injections intraveineuses successives de 6 centimètres cubes de chlorhydrate d'adrénaline à 1 p. 100 000, de 0 mg,5 et de 1 milligramme de chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 par kilogramme.

Action cardio-vasculaire. — Les expériences ont été effectuées soit sur le chien sur lequel nous avons suivi les variations de la pression artérielle, et les modifications du rythme cardiaque (cœur *in situ*), soit sur la grenouille (cœur *isolé* ou *in situ*), soit enfin sur les vaisseaux des pattes postérieures du cobaye.

La phényl 2 propanol 2 amine 1 se caractérise au point de vue pharmacodynamique par l'hypertension qu'elle produit chez le chien par voie intraveineuse. Cette élévation de la pression artérielle se rapproche de celle qu'on obtient avec l'éphédrine racémique (éphétonine) ; elle est moins importante que celle produite par l'éphédrine naturelle. Notons de plus que l'action de la phényl 2 propanol 2 amine 1 sur le pneumogastrique est très faible.

Action sur la pression artérielle. — *a*. Effets des doses faibles répétées. — Après injection de faibles doses de 1 à 2 milligrammes par kilogramme de phényl 2 propanol 2 amine 1, on observe une élévation progressive et relativement assez rapide de la pression artérielle qui se caractérise par sa durée (fig. 1). L'action de ce produit, comparable à celle de l'éphédrine naturelle, en diffère non seulement dans son intensité, mais aussi dans sa qualité. En effet, tandis que l'action hypertensive de l'éphédrine est toujours accompagnée d'un ralentissement très marqué des pulsations carotidiennes et d'une augmentation considérable de leur amplitude, action attribuée par la plupart des auteurs à une excitation secondaire du pneumogastrique, l'action vagale du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 est très faible et ne peut être mise en évidence dans l'étude de l'action de cette substance sur la pression artérielle du chien. La double vagotomie cervicale ou la paralysie des vagues au moyen d'atropine ne modifie nullement le tracé de la pression artérielle.

D'autre part, si comme l'éphédrine le chlorhy-

drate de phényl 2 propanol 2 amine 1 provoque une hypertension durable, son action est plus faible que celle de l'éphédrine naturelle, puisque, tandis que 3 milligrammes d'éphédrine par kilogramme élèvent la pression de 12 à 24 centimètres de Hg pendant vingt-quatre minutes vingt secondes (Chen), 2 milligrammes par kilogramme de la substance étudiée par nous provoquent seulement une hypertension d'environ 4 à 6 centimètres de Hg pendant seize minutes et que 5 milligrammes par kilogramme élèvent la pression artérielle du chien de 8 centimètres pendant vingt minutes.

b. Effets des doses moyennes répétées. — Si on répète de dix en dix minutes des doses de 2 à 5 milligrammes de phényl 2 propanol 2 amine 1 on constate, comme avec l'éphédrine, qu'après avoir injecté une certaine quantité de substance l'effet hypertenseur diminue d'intensité et que même un effet hypotenseur peut lui succéder. Comme avec l'alcaloïde de l'*Ephedra vulgaris* d'ailleurs, l'effet hypotenseur ne se produit qu'après avoir injecté une certaine quantité de substance variant de 15 à 50 milligrammes par kilogramme d'animal.

Action cardiaque. — Cette étude a été effectuée successivement sur le cœur du chien et sur le cœur de grenouille.

a. Action sur le cœur de chien. — L'action du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 sur le cœur *in situ* a permis de mettre en évidence d'une part son action vagale non décelable par l'étude des variations de la pression artérielle et, d'autre part, à fortes doses, son action sur le myocarde.

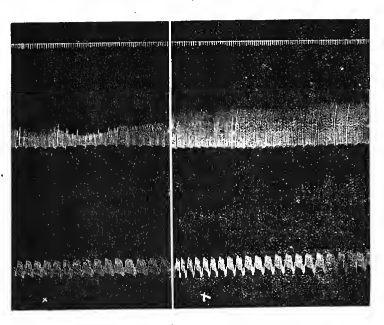
Chez le chien n'ayant pas reçu d'atropine, les faibles doses de 1 et de 2 milligrammes par kilogramme ralentissent le rythme cardiaque et diminuent d'une façon notoire l'amplitude de l'oreillette (fig. 2).

Au contraire, après avoir reçu une quantité suffisante de sulfate d'atropine pour paralyser le pneumogastrique, le chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 agit en augmentant nettement l'amplitude de l'oreillette (fig. 3). Les doses donnant une légère hypotension diminuent légèrement à la fois l'amplitude auriculaire et ventriculaire et la fréquence cardiaque.

b. Action sur le cœur de grenouille. — Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 sur le cœur de grenouille perfusé par la méthode de Straub.

Nous avons utilisé pour la perfusion une solution à 1 p. 100 et nous avons constaté qu'à cette dose cette substance agit sur le cœur de grenouille en produisant une diminution progressive de l'amplitude en même temps qu'une augmentation du rythme qui se maintient ensuite constant jusqu'à la mort (fig. 4).

Action vasomotrice. — Nous avons étudié l'action vasomotrice du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 d'une part en enregistrant les variations de volume du rein et d'autre part en étudiant l'action de cette substance sur les vaisseaux des pattes postérieures du cobaye.



Action du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 sur le cœur *in situ* (fig. 2 et 3).

Chien 5 kg,2. De haut en bas, temps en secondes, tracé auriculaire et ventriculaire.

(2) En X, injection intraveineuse de 2 milligrammes par kilogramme de chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1.

L'animal reçoit 1 milligramme de sulfate d'atropine.

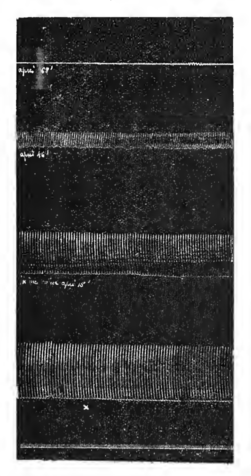
(3) En X, injection intra veineuse de 1 milligramme par kilogramme de chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine.

a. Action vasomotrice rénale. — L'action vasomotrice rénale a été étudiée par pléthysmographie *in situ*. Nous avons constaté que le chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 n'a aucune action sur le volume du rein aux doses de 1 à 2 centigrammes par kilogramme.

b. Perfusion des pattes postérieures du cobaye. — Le chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 exerce sur les vaisseaux de cobaye

une action vasoconstrictrice extrêmement faible et passagère.

II. **Phényl 2 butanol 2 amine 1** C^6H^5 (C^2H^5) COH — CH^2 NH^2. — La phényl 2 butanol 2 amine 1 a été obtenue par action du bromure de magnésium éthyle sur le chlorhydrate d'aminoacétophénone C^6H^5 — CO — CH^2NH^2, HCl. Le chlorhydrate de phényl 2 butanol 2 amine 1



Action du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 sur le cœur isolé de grenouille (fig. 4).

De bas en haut, temps en secondes, tracé des pulsations cardiaques. 1re ligne, normal. En X, perfusion de 1 centimètre cube d'une solution à 1 p. 100 ; 2e ligne, même cœur après dix-huit minutes ; 3e ligne, même cœur après quarante-six minutes ; 4e ligne, même cœur après soixante-huit minutes.

cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre en aiguilles fusibles à 184-186°. C'est ce chlorhydrate que nous avons utilisé dans nos essais pharmacodynamiques. Nous avons étudié cette substance au point de vue de son action cardio-vasculaire sur le chien et la grenouille.

Action cardio-vasculaire. — Nous avons étudié l'action cardio-vasculaire de cette substance sur la pression artérielle du chien, sur le cœur de la grenouille *in situ* ou *isolé* et perfusé par la méthode de Straub. Cette substance se caractérise par sa faible action sur la pression artérielle aux petites doses et par l'hypotension qu'elle provoque aux doses plus élevées. Comme son homologue inférieur, elle déprime le myocarde aux doses de 1 à 2 centigrammes par kilogramme.

L'action vasomotrice rénale a été étudiée par pléthysmographie *in situ*. Nous avons constaté qu'aux faibles doses une très légère vasodilatation, d'ailleurs passagère, se manifeste.

III. **Phényl 3 méthylamino 2 butanol 3** C^6H^5 (CH^3) COH — CH (CH^3) NH CH^3. — Le phényl 3 méthylamino 2 butanol 3 a été obtenu par action de l'iodure de magnésium méthyle sur le chlorhydrate d'éphédrone C^6H^5 — CO — CH (CH^3) — NH — CH^3, HCl. On isole facilement dans cette réaction le chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 butanol 3 qui cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre en aiguilles fusibles à 245-248°. C'est ce chlorhydrate que nous avons utilisé dans nos expériences pharmacodynamiques sur le chien et la grenouille.

Action cardio-vasculaire. — Nous avons étudié l'action cardio-vasculaire du chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 butanol 3 sur la pression artérielle du chien, sur le cœur isolé du chien, sur le cœur de grenouille *in situ* ou *isolé* et perfusé et sur les vaisseaux de grenouille.

Cette substance agit en provoquant une baisse de la pression artérielle du chien ; elle possède, en outre, une action dépressive cardiaque.

L'action de cette substance se differencie donc nettement de celle de l'éphédrone dont elle dérive. En effet, l'éphédrone agit en provoquant à la dose de 5 milligrammes par kilogramme une hypertension de 3 à 5 centimètres de Hg qui se prolonge de dix à quinze minutes.

IV. **Phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3** C^6H^5 (C^2H^5) COH — CH (CH^3) NH — CH^3. — Le phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 a été obtenu par action du bromure de magnésium éthyle sur le chlorhydrate d'éphédrone C^6H^5 — CO — CH (CH^3) NH — CH^3,HCl. Le chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 utilisé dans nos essais cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre en aiguilles fusibles à 192°.

Action cardio-vasculaire. — Nous avons étudié l'action cardio-vasculaire du chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 sur la pression artérielle et sur le cœur du chien *in situ*, sur le cœur de la grenouille *in situ* ou *isolé*, et enfin sur les vaisseaux du train postérieur de grenouille. Cette substance agit comme son homo-

logue inférieur en provoquant une baisse de la pression artérielle.

V. **Éthyl 2 butanol 2 amine 1 syn. diéthyl-éthanolamine** $(C^2H^5)^2$ COH-CH^2-NH^2. — L'éthyl 2 butanol 2 amine 1 a été obtenue par action du bromure de magnésium éthyle sur le chlorhydrate de glycocolate d'éthyle. La chlorhydrate d'éthyl 2 butanol 2 amine 1 utilisé dans nos essais cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre, il est fusible à 136° (1).

Action cardio-vasculaire. — Nous avons étudié l'action de cette substance sur la pression artérielle et le cœur de chien, sur le cœur de grenouille *in situ* et *isolé* et sur les vaisseaux des pattes postérieures de grenouille.

Cette substance se caractérise par sa très légère action sur la pression artérielle qui, aux doses de 1 à 2 centigrammes, est un peu abaissée, par sa faible action sur le myocarde et surtout par son important pouvoir vaso-constricteur sur les vaisseaux de grenouille et de cobaye, ainsi que par sa faible toxicité sur la souris.

VI. **Propyl 2 pentanol 2 amine 1, syn. dipropyléthanolamine** $(C^3H^7)^2$ COH — CH^2 NH^2. — La propyl 2 pentanol 2 amine 1 a été préparée par action du bromure de magnésium propyle sur le chlorhydrate de glycocolate d'éthyle C^2H^5 COO CH^2 — NH^2,HCl. Le chlorhydrate de propyl 2 pentanol 2 amine 1 utilisé dans nos essais cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre et fond à 134-135°.

Action cardio-vasculaire. — Nous avons étudié l'action cardio-vasculaire de cette substance tout à la fois sur la pression artérielle et le cœur de chien et sur le cœur de grenouille *in situ* ou *isolé* et perfusé. Cette substance se caractérise par ses actions hypotensives sur la pression artérielle et dépressive sur le myocarde.

VII. **Dibenzyléthanolamine** $(C^6H^5 — CH^2)^2$ COH — CH^2 — NH^2. — La dibenzyléthanolamine, fusible à 114°, a été préparée par action du chloruré de magnésium benzyle sur le chlorhydrate de glycocolate d'éthyle C^2H^5COO—CH^2NH^2, HCl. Son chlorhydrate utilisé dans nos essais cristallise lentement et fond à 177°.

Action cardio-vasculaire. — Nous avons étudié l'action cardio-vasculaire du chlorhydrate de dibenzyléthanolamine sur la pression artérielle et sur le cœur *in situ* du chien, sur le cœur de grenouille *in situ* ou *isolé* et perfusé, sur les vaisseaux des pattes postérieures de la grenouille.

Cette substance paraît beaucoup plus active et plus toxique que ses homologues inférieurs. Elle se caractérise par une importante action hypotensive, une action dépressive considérable et une action vaso-constrictive notable.

VIII. **Éthyl 3 pentanol 3 amine 2** $(C^2H^5)^2$ COH — CH (CH^3) — NH^2. — L'éthyl 3 pentanol 3 amine 2 a été obtenue par action du bromure de magnésium éthyle sur le chlorhydrate d'alanine éther.

Le chlorhydrate d'éthyl 3 pentanol 3 amine 2 utilisé dans nos essais cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre et fond à 143-144° (2).

Action cardio-vasculaire. — Nous avons examiné l'action cardio-vasculaire du chlorhydrate d'éthyl 3 pentanol 3 amine 2 sur la pression artérielle du chien, sur le cœur *in situ* du chien, sur le cœur de grenouille *in situ* ou *isolé* et perfusé, ainsi que sur les vaisseaux des pattes postérieures de cobaye.

L'éthyl 3 pentanol 3 amine 2 a une action pharmacodynamique différente de celle de son homologue inférieur la diéthyléthanolamine. Elle agit sur la pression artérielle du chien qu'elle abaisse, elle déprime le myocarde et provoque une vaso-dilatation des vaisseaux du cobaye.

Conclusions. — Nous avons étudié l'action pharmacodynamique de huit amino-alcools préparés synthétiquement. Les résultats obtenus ont été exposés ci-dessous, en groupant les substances utilisées en trois séries suivant les produits dont elles dérivent.

1. *Substances dérivées de l'aminoacétophénone.* — Le chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 C^6H^5 (CH^3) COH-CH^2-NH^2-HCl est la seule parmi les substances étudiées qui agit sur la pression artérielle du chien en provoquant de l'hypertension. Celle-ci peut, à certain point de vue, être comparée à celle que produit l'éphédrine racémique. Mais cette substance se caractérise par sa faible action vagale et par sa faible action vasomotrice.

Son homologue supérieur, le chlorhydrate de phényl 3 butanol 2 amine a peu d'action sur la pression artérielle à petites doses; à fortes doses, il provoque de l'hypotension.

2. *Substances dérivées de l'éphédrone.* — Le chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 butanol et son homologue supérieur agissent sur la pression artérielle en provoquant de l'hypotension. Celle-ci est d'autant plus importante que la substance utilisée a un poids moléculaire plus élevé.

L'action de ces substances est nettement dis-

(1) Le dérivé benzoyle de cet amino-alcool fusible à 104° a été préparé par THOMAS et BETTZIECHE, *Zeit. Phys.*, 140, 1924, p. 244.

(2) Le dérivé benzoylé de cet amino-alcool fusible à 104-105° a été préparé par THOMAS et BETTZIECHE, *loc. cit.*

tincte de celle que produit l'éphédrone dont ils dérivent.

3. *Substances dérivées de l'éthanolamine.* — a. *Dérivés du glycocolle.* — La diéthyl éthanolamine se caractérise par sa faible toxicité sur le myocarde et son important pouvoir vaso-constricteur. Ses homologues paraissent être d'autant plus toxiques que leur poids moléculaire est plus élevé.

b. *Dérivé de l'alanine.* — Le chlorhydrate d'éthyl 3 pentanol 3 amine 2 agit sur la pression artérielle en provoquant de l'hypotension. Il se caractérise par son action vaso-dilatatrice sur les vaisseaux de cobaye.

INDICATIONS ET RÉSULTATS DES INJECTIONS INTRA-RECTALES DE SÉRUM SALÉ HYPERTONIQUE (1)

PAR

M. Robert SOUPAULT

Chirurgien des hôpitaux.

Comme la plupart des chirurgiens en France, j'ai eu l'occasion, depuis les publications de MM. Gosset, Binet, de Petit-Dutaillis, d'utiliser avec fruit le sérum salé hypertonique par voie intraveineuse dans quelques cas graves d'occlusion intestinale.

Parmi les malades qui ont grandement bénéficié de cette thérapeutique, l'un d'eux a été le sujet d'une observation que mon maître, M. le professeur Gosset, a bien voulu rapporter pour moi à la *Société de chirurgie* (séance du 2 avril 1930).

Chez cet opéré qui, à la suite d'une appendicectomie tardive pour appendicite perforée suivie de péritonite purulente, présenta au quinzième jour un syndrome d'occlusion post-opératoire d'allure grave, les phénomènes redoutables cédèrent comme par enchantement à une injection intraveineuse de sérum salé hyperchloruré ; et je m'étais demandé alors si j'étais parvenu à agir seulement sur l'état toxique général ou si j'avais obtenu un effet plus direct sur la musculature intestinale.

Quoi qu'il en soit, une remarque s'était imposée à moi en observant l'heureuse transformation de ce jeune malade dans les heures qui suivirent l'administration de la solution hypertonique de NaCl. C'est que, outre le relèvement de l'état général, la disparition des phénomènes d'intoxication grave, des vomissements, de la tachycardie, etc., le malade commença à expulser des gaz et à se déballonner, alors que depuis plus de quarante-huit heures le passage des gaz avait cessé et que le météorisme augmentait de manière inquiétante.

J'avais d'abord supposé que ce résultat n'était qu'une des nombreuses conséquences liées au rétablissement de l'équilibre humoral par le chlorure de sodium. Mais je m'étais cependant arrêté à l'hypothèse qu'il pouvait peut-être s'agir d'une action spécifique de ce médicament sur le péristaltisme intestinal. Cette hypothèse a d'ailleurs été émise par M. Chevassu (*Société de chirurgie*, séance du 24 avril 1930). Quoi qu'il en soit, je m'étais promis à la première occasion de vérifier la chose.

Cette occasion ne se fit pas attendre : une femme obèse, atteinte de lithiase vésiculaire, présenta après la cholécystectomie un ileus paralytique anormalement prolongé et, au bout de trois jours, elle était très gênée par une distension abdominale due à l'accumulation des gaz intestinaux, une grande gêne respiratoire ; elle était agitée, son pouls était rapide. Pourtant, les circonstances étant moins pressantes, j'hésitais à employer la voie intraveineuse et, me souvenant du cas de Michel (de Marseille) (*Société de chirurgie*, séance du 12 décembre 1928), à qui la voie rectale permit d'administrer avec succès du sérum hypersalé chez un nourrisson atteint d'occlusion par invagination intestinale, je fis faire une instillation intrarectale avec cinq ampoules de 10 centimètres cubes de solution hyperchlorurée sodique à 15 p. 100, soit 50 centimètres cubes contenant 75 grammes de sels. L'effet fut presque immédiat : quelques minutes après, une débâcle gazeuse se produisit et qui fut le prélude de l'évacuation complète, qui s'effectua spontanément pendant les vingt-quatre heures suivantes.

Je répétai la chose peu de temps après chez une femme opérée pour pelvi-péritonite purulente par pyo-salpinx rompu, avec le même succès ; puis chez un vieillard cacochyme, et de ce fait inopérable, qui faisait des petites crises pseudo-occlusives sous la dépendance d'un foyer inflammatoire abdominal probablement appendiculaire : chaque petit lavement hypersalé rétablissait pour un temps le passage des gaz.

Depuis lors, j'ai pris l'habitude, dans ma pratique journalière, d'utiliser cette méthode qui est véritablement simple, d'une humble portée dans la plupart des cas, mais qui constitue, dans des circonstances plus rares et plus graves, une ressource précieuse. Les quelques collègues ou élèves

(1) Cet article était remis à la direction du journal, quand j'ai pris connaissance d'un travail de M. Jannenay, (*Bordeaux chirurgical*, janvier 1931, n° 1, page 46).

auxquels j'en ai parlé et qui l'ont essayée se sont bien vite déclarés convaincus ; et mon maître, M. Labey, chef de service à Lariboisière et dont j'ai l'honneur d'être l'assistant, ayant constaté ces résultats, a prescrit régulièrement l'emploi de cette thérapeutique à son personnel chaque fois que les circonstances paraissent la réclamer.

La plupart du temps, il s'agit seulement, comme j'en ai donné plus haut deux exemples, d'opérés qui rendent difficilement leurs gaz pour des raisons diverses et peut-être individuelles, mais dont la principale me paraît être la longue durée de la laparotomie et l'importance des manipulations intestinales. La paralysie de la musculature intestinale se prolonge au delà des délais habituels (quarante-huit heures), et des troubles s'ensuivent parmi lesquels le malaise douloureux des opérés. Le lavement hypersalé paraît agir en réveillant cette musculature, en suscitant des contractions des fibres lisses, d'où expulsion du contenu.

Mais, d'autres fois, il s'agit de péritonisme ; ce sont des malades non opérés, chez lesquels un processus infectieux abdominal ou pelvien, suppuré ou non (pelvi-péritonite génitale, péricholécystite aiguë, foyer appendiculaire non collecté, sigmoïdite, etc.), a créé une réaction péritonéale bâtarde. Il n'y a pas de péritonite au sens anatomique du mot ; mais la séreuse est hyperémiée, légèrement exsudative, et les anses peu à peu distendues. On n'ose intervenir : les signes ne sont pas assez nets et d'autre part, chacun connaît la gravité de ces opérations à « tiède ». On cherche donc à temporiser, à « refroidir ». Pourtant l'arrêt des gaz ne peut se prolonger au delà de certaines limites. Voilà une situation où je crois que ce que je propose aujourd'hui peut rendre plus qu'un léger service, car, ce faisant, on gagnera du temps et on réussira peut-être, grâce à la glace, au repos, aux médicaments anti-infectieux, à doubler le cap, alors que l'occlusion aurait sans doute forcé la main, malgré l'extrait hypophysaire, les laxatifs ou le lavement électrique.

Il est difficile d'asseoir d'ores et déjà une théorie sur des bases physiologiques quant à cet effet indéniable du lavement hypersalé sur le péristaltisme intestinal.

Cependant, il est impossible, *a priori*, d'admettre l'absorption d'une solution hypertonique à travers la muqueuse rectale de même qu'à travers n'importe quelle autre muqueuse, la diffusion des liquides dans l'organisme obéissant aux lois de l'osmose, et c'est pourquoi la voie veineuse est seule utilisable quand on veut agir sur l'équilibre humoral.

Il faut donc bien conclure à une propriété spécifique de la solution salée concentrée sur la musculature intestinale.

J'ai trouvé d'ailleurs, dans mes lectures, un travail expérimental de deux auteurs américains, Myntosh C. A. et Owing J. C. (1), qui obtinrent la preuve de cette action. Chez le chien, ils provoquèrent un péristaltisme intestinal intense au moyen du sérum hypertonique.

C'est donc une donnée, peut-être nouvelle, en tous les cas expérimentalement démontrée et, d'autre part, fort intéressante dans son application pratique et que, pour ma part, je suis heureux de faire connaître aujourd'hui, en ayant obtenu grande satisfaction.

Le manuel opératoire est des plus simples et tient en quelques mots : 100 grammes de solution hypertonique de NaCl à 10 p. 100 qu'on instillera dans le rectum au moyen d'une petite sonde. Or, ici, aucune nécessité d'avoir un liquide stérilisé ; et on peut, extemporanément, préparer le remède en versant et dissolvant, dans un demi-verre d'eau tiède, deux cuillerées à café de sel ordinaire.

MODIFICATIONS A L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE URINAIRE PROVOQUÉES PAR LA CURE DE VICHY

PAR

M. de FOSSEY, GOIFFON et NEPVEUX

L'eau de Vichy contient environ 5 grammes de bicarbonate de soude par litre. En dehors des actions spécifiques qu'elle peut posséder de par son origine thermale, elle est capable de modifier profondément l'équilibre acide-base de l'organisme. C'est ce que nous nous sommes proposé d'étudier, après tant d'autres recherches sur ce sujet, mais avec d'autres méthodes.

Gautrelet, de Lalaubie, avaient constaté et mesuré par le dosage de l'acidité, l'alcalinisation due à la prise des eaux. Les anciens médecins de Vichy recherchaient systématiquement l'alcalinisation des urines qu'ils appréciaient au papier de tournesol. Mais déjà certains d'entre eux avaient constaté une acidification paradoxale des urines, malgré la continuation de la cure.

Plus récemment, Bierry et Rathery ont observé

(1) *Archives of surgery*, 1928, t. XVII, p. 996.

que l'augmentation du pH de l'urine du matin, due à l'ingestion d'une même quantité d'eau de Vichy, n'est pas la même pour chaque malade, et qu'il y a à ce sujet des variations individuelles. M. de Fossey et Manceau ont fait des constatations analogues, mais en précisant que l'eau de Vichy, prise au griffon, n'est pas toujours alcalinisante et que, chez certains malades dont l'urine est alcaline avant le début de la cure, l'ingestion d'eau dans les conditions normales de traitement produit une diminution du pH urinaire, donc une tendance à l'acidification, qui, bien que n'étant jamais considérable, dénote une tendance à un retour vers un équilibre normal.

Glénard, M. de Fossey et Manceau ont mesuré la réserve alcaline du sang avant, pendant et après la cure de Vichy : d'après eux, chaque prise d'eau amène une alcalinisation immédiate, mais fugace, et ce n'est que la répétition progressive des doses qui permet les modifications de la réserve alcaline ; celles-ci sont peu importantes lorsque la réserve alcaline est normale, elles sont plus marquées selon que les chiffres de celle-ci sont hauts ou bas et tendent à un retour à la normale, qu'elle soit très forte ou trop basse au début de la cure.

Enfin Dufourt, Houlbert et Roubeau ont amorcé le travail que nous nous proposons de préciser, et dont nous avons confirmé les premières conclusions. Leur communication portait sur des malades de l'hôpital thermal dont les urines avaient été recueillies et analysées avec les mêmes techniques que nous avons choisies. Nombre de ces sujets subissaient, du fait de l'ingestion de l'eau de Vichy, une alcalinisation nette, mais, fait curieux, chez un certain nombre d'entre eux l'acidité se relevait à la fin de la cure, pour atteindre souvent une valeur supérieure à celle du début.

Nous nous sommes adressés à l'analyse d'urine, d'abord à cause de la facilité de son emploi, puis parce qu'on en peut tirer des renseignements plus variés que ne le font les analyses courantes de sang, telles que le pH et la réserve alcaline, enfin parce qu'elle est en un sens plus précise; elle peut en effet, quand elle est pratiquée sur l'urine de vingt-quatre heures, fournir la moyenne de l'équilibre acide-base de l'individu, alors que toutes les autres épreuves ne donnent qu'une vue instantanée du nycthémère choisi arbitrairement.

Nous avons utilisé le système d'analyse préconisé par Goiffon et que nous rappellerons succinctement ; nous renvoyons aux mémoires originaux pour les techniques et leurs justifications.

Il consiste à mesurer tout d'abord le pH de l'urine, puis les facteurs qui le déterminent, exprimés tous en centimètres cubes de solution décinormale. Ces facteurs sont les suivants :

1° Les acides séparés de leurs bases par le rein.

a. De ces acides, les uns sont libres. Il suffit de les titrer à la soude (A) ;

b. Les autres sont neutralisés à nouveau par l'ammoniaque formée à cet effet par le rein ; leur mesure (AF) est fournie par le dosage au formol de l'ammoniaque ;

c. Ces valeurs représentent la totalité des acides (AT) issus de l'organisme, mais sans renseigner sur leur nature.

2° Le rein ne sépare pratiquement de leurs bases que les radicaux d'acides faibles ; leur nature et leur quantité peuvent être données par le dosage séparé des radicaux de ces acides faibles, soit phosphatique, soit lactique, butyrique, urique, acétique, carbonique, etc. En pratique, il est convenable de doser à part les radicaux phosphatiques (AP), les radicaux d'acides organiques (AO), et l'acide carbonique (CO^2).

3° Ces radicaux sont à l'état d'acides libres (A), soit à l'état de sels ammoniacaux (AF), soit liés à d'autres bases fixes ; c'est dans ce dernier état qu'ils existent presque uniquement quand les urines sont alcalines.

Comme nous connaissons d'autre part la somme (AT) des acides libres et des acides fixés à l'ammoniaque, la différence entre la somme des radicaux acides (RA) et AT donne la quantité de ces radicaux qui sont salifiés par des bases fixes, autres que l'ammoniaque. L'appréciation, grâce à ce calcul, des radicaux basiques liés aux acides faibles indique quelle quantité de ces acides a été éliminée à l'état de sels par le rein, sans transformation. L'accroissement de cette quantité indique un excès de bases disponibles dans le sang, sa diminution prouve leur rareté.

La source principale des facteurs acides (organiques ou phosphatiques) sont les combustions albuminoïdes. Plus le régime suivi est riche en azote, plus les urines sont acides : le fait est connu depuis longtemps. Zuelzer, Yvon ont montré qu'il existe à l'état normal un parallélisme assez constant entre le taux de l'azote ou de l'urée urinaire et celui des phosphates. Goiffon a trouvé une relation du même ordre entre la valeur de l'acidité totale (AT), celle des acides organiques (AO) et l'urée éliminée. L'urée (y compris l'ammoniaque dosée en même temps par l'hypobromite) peut être pratiquement considérée comme la mesure de la consommation en azote. On pourra donc établir les rapports AP/urée, AT/urée-

AO/urée qui sont en grande partie indépendants des variations du taux de l'urée, c'est-à-dire de l'alimentation azotée. Leurs variations devront reconnaître une autre cause. Ce sont surtout ces rapports que nous avons envisagés, car certains de nos malades, malgré les prescriptions données, auraient pu céder à l'attrait de mets trop savoureux, et n'avoir pas une alimentation albuminoïde suffisamment régulière.

Les valeurs normales habituellement constatées peuvent s'établir ainsi :

*p*H	6 à 5,8
A	300 à 450
F	400 à 550
AT	700 à 1000
AP	250 à 350
AO	450 à 700
AP + AO (RA)	1050
CO^2	traces.
AT/U	30 à 40
AO/U	25 à 35
AP/U	10 à 12

***

Nous avons soumis à l'analyse les urines de vingt-quatre heures de 55 malades, une fois le jour de leur arrivée, une autre fois le vingtième jour de la cure ; chez un grand nombre d'entre eux il put être pratiqué une troisième analyse le dixième jour.

pH. — Le *p*H a été déterminé colorimétriquement sur les urines de vingt-quatre heures conservées au toluène. Malgré cette précaution, et malgré que nous n'ayons pas tenu compte des urines dont le taux de l'ammoniaque décelait avec évidence une putréfaction, il est fort possible qu'une transformation légère de l'urée en ammoniaque ait eu lieu parfois. Aussi ne tenons-nous qu'un compte restreint de cette donnée. L'acidité ionique a quelquefois évolué dans le même sens que AT, mais souvent elle diminuait alors que AT augmentait ou restait stable. Nous attachons une plus grande importance aux variations de AT. Cette dernière mesure, nous le verrons, est beaucoup moins sujette à caution.

Acidité totale AT. — Cette valeur comprend à la fois les acides libres et ceux qui ont été combinés à l'ammoniaque grâce à l'activité rénale ; elle représente la totalité des acides que le rein a séparés des bases avec lesquelles ils formaient des sels dans le sang, et qu'il a évacués de l'organisme avec l'urine. Les bases correspondantes sont restées dans le sang, où elles se combinent à l'acide carbonique provenant des combustions normales, et où elles enrichissent la réserve alcaline.

Si, par un accident de fermentation, de l'ammoniaque s'est produite *in vitro*, aux dépens de l'urée, cette base se combinera aux acides libres de l'urine, l'acidité de titration sera diminuée d'autant. Mais l'ammoaniaque dosée augmentera d'une quantité égale. Tant qu'il restera des acides libres, la somme AT ne pourra varier du fait de ces fermentations.

La valeur de AT représente si fidèlement l'état du sang au point de vue acide-base que Fitz et Van Slyke ont pu, chez les individus dont le rein est sain, calculer la réserve alcaline du sang en partant de AT.

Il est évident et prouvé expérimentalement que l'ingestion d'alcalins abaisse le taux de AT. Il était naturel d'attendre le même résultat de l'ingestion des eaux alcalines de Vichy. Chaudes ou froides, ces eaux ont à peu près la même valeur alcalinisante, de 750 à 775 centimètres cubes de solution décinormale par litre, c'est-à-dire suffisante pour neutraliser l'acidité totale des urines de vingt-quatre heures d'un individu normal. Nos malades en ingéraient en moyenne 600 centimètres cubes par jour. Il n'est pas étonnant de constater que chez plus de la moitié des sujets, l'acidité des urines a diminué fortement, surtout si l'on envisage le rapport AT/U, sans tomber toutefois à zéro. Tel est le cas du malade n° 1 dont les analyses ont donné les chiffres suivants :

	1er jour	10e jour	20e jour
	—	—	—
Volume	1 300	1 900	1 900
*p*H	5,8	6,8	6,6
A	403	209	247
AF	442	361	361
AT	845	570	608
AP	357	349	321
AO	691	737	744
Urée	31,3	32,6	37,0
AT/U	26	17	16
AO/U	22	22	20
AP/U	11	10	8
RB	203	516	457

Mais dans 9 cas sur 55, c'est-à-dire 15,5 fois p. 100, nous avons assisté à ce fait surprenant que l'acidité et spécialement le rapport AT/U ont augmenté. Sur ces 9 cas, 7 avaient à leur arrivée à la station, à leur première analyse, un rapport AT/U au-dessous de 26, c'est-à-dire nettement alcalin.

Cette acidification n'est pas considérable, mais en réalité il est presque aussi paradoxal de constater que si d'autres cas n'ont pas été acidifiés, ils sont restés stationnaires, n'ont pas été alcalinisés, ont résisté à l'action normale du bicarbonate de soude ; si l'on ajoute ces cas à ceux qui

ont été acidifiés, on arrive à un total de 24 cas, soit 43,6 p. 100.

Nous avons ainsi retrouvé les mêmes phénomènes constatés par Dufourt, Houlbert et Roubeau, avec les mêmes techniques.

Comme eux, nous avons observé une autre particularité curieuse, c'est la fréquence d'une alcalinisation nette vers le dixième jour ; au vingtième, l'acidité remonte tantôt pour rester au-dessous du point de départ, tantôt pour l'atteindre, et tantôt pour le dépasser. Nous en citerons comme exemples les analyses suivantes du malade n° 2 :

	1er jour	10e jour	20e jour
	—	—	—
Volume	1 300	1 900	1 900
*p*H	5,8	6,8	6,6
A	403	209	247
AF	442	361	361
AT	845	570	608
AP	357	349	321
AO	691	737	744
Urée	31,3	32,6	37,0
AT/U	26	17	16
AO/U	22	22	20
AP/U	11	10	8
RB	203	316	457

Les acides organiques. — On peut admettre avec Goiffon : 1° que le taux des acides organiques urinaires varie en même temps que l'alimentation azotée ; 2° que, si l'on tient compte de ce facteur, en établissant le rapport AO/U, ils s'élèvent avec l'alcalinité, et s'abaissent avec l'acidité urinaire ; 3° qu'ils constituent un indice précieux de la perfection des oxydations. Ils constituent d'ailleurs la principale source du carbone non oxydé urinaire, dont Bickel et Kauffmann Cosla ont étudié les variations sous le nom de « dysoxydative carbonurie » ou plus simplement de dyscarbonurie.

Nous avions tous les droits de penser que le rapport AO/U s'élèverait sous l'influence de la prise d'alcalins ; or, nous n'avons trouvé que 22 malades sur 55 qui présentaient à la fin de la cure cette augmentation des acides organiques.

Dans 12 cas, les acides organiques ont augmenté en même temps que l'acidité totale ; chez eux, c'était l'augmentation de ces acides qui est le fait primitif, responsable de l'augmentation de l'acidite.

Dans 15 cas nous constatons une évolution paradoxale et inattendue de AO/U. En effet, l'acidité a pu baisser notablement, non seulement sans faire augmenter le taux des acides organiques, mais encore on assiste parfois à une diminution du rapport AO/U (cas 1 cité plus haut).

Les phosphates. — Les phosphates se sont montrés assez stables, sauf peut-être au bout du dixième jour de cure, où ils augmentent légèrement. Le rapport AP/U, surtout, reste fixe, malgré les variations de l'équilibre acide-base de l'urine. Il est en moyenne de 11,6, qui est la valeur normale. Ce fait est assez curieux, car, d'après Goiffon et Jourdain, il tend normalement à s'élever quand l'urine devient plus acide, et à s'abaisser quand elle s'alcalinise.

Les radicaux basiques. — Ce sont, nous le répétons, les alcalins autres que l'ammoniaque qui sont liés aux acides faibles urinaires, ceux précisément que le rein aurait pu séparer de ces acides en les conservant dans le sang. Ils sont éliminés en d'autant plus grande abondance dans l'urine que le sang est plus riche en alcalins et en sels alcalins. Normalement, avec une alimentation mixte, le taux de ces bases ne s'élève guère au-dessus de 150 à 200 centimètres cubes de solution décinormale. On penserait avec une apparence de logique que, si la quantité des bases ingérées augmente, ces radicaux basiques de l'urine augmentent dans une même proportion. Les bases ingérées avec l'eau de Vichy équivalant à peu près à 500 centimètres cubes de solution décinormale, on pourrait s'attendre à ce que l'urine, tout au moins après une période de mise en équilibre de l'organisme, en éliminerait la valeur constatée dans l'urine au premier jour, plus 500 centimètres cubes. Il n'en a rien été dans nos expériences.

Nous notons tout d'abord que le taux de départ était, pour la plupart de nos malades, relativement élevé, évoluant le plus souvent entre 300 et 400 centimètres cubes. Or, loin d'atteindre 800 et 900 centimètres cubes à la fin de la cure, comme le voudrait une addition simpliste, ce taux est sensiblement le même, ou encore a diminué à la fin de la cure dans 27 cas sur 50.

	1er jour	10e jour	20e jour
	—	—	—
Volume	650	1 420	950
*p*H	5,8	6,0	6,2
A	84	108	123
AF	156	255	161
AT	240	154	284
AP	209	190	150
AO	431	465	383
Urée	17,8	15,9	9,64
AT/U	13	28	29
AO/U	24	29	39
AP/U	11	11	14
RB	400	201	219

Très souvent d'ailleurs, même chez les autres malades, l'augmentation des radicaux basiques, accusée le dixième jour, tend nettement à diminuer au vingtième jour.

Essai d'interprétation. — De nos analyses

ressortent deux faits de nature différente. Le premier est la diminution paradoxale des alcalins dans l'urine, le second est la diminution non moins inattendue des acides organiques, même en cas d'alcalinisation.

Il est évident que tous nos malades n'ont pas réagi sur le même type. Beaucoup ont supporté l'eau minérale, tout au moins à ce point de vue, comme une simple solution alcaline. Mais le fait que la moitié à peu près de nos sujets aient réagi de façon différente, inattendue, est digne du plus grand intérêt ; nous allons essayer d'examiner quels curieux problèmes ils posent.

1° Qu'il s'agisse de l'augmentation ou de la stabilité en fin de cure de l'acidité, ou de la diminution ou de la non-augmentation des bases, ce ne sont que deux aspects du même phénomène. Les bases ingérées n'ont pas été éliminées par l'urine.

Que sont-elles devenues? Elles ne sont pas restées dans l'organisme. S'il était possible d'imaginer une telle saturation des tissus pendant quelques jours, elle est inadmissible au bout de vingt jours. D'ailleurs elle s'accorderait mal avec une poussée d'alcalose observée vers le dixième jour, qui disparaît au vingtième, pour faire place à une acidité parfois plus grande que celle du début. Aucun de ces malades n'a présenté d'œdèmes, et par ailleurs les expériences du même ordre de Glénard, M. de Fossey et Manceau ont prouvé qu'après la cure de Vichy certains malades avaient une réserve alcaline moins élevée qu'au début.

Nous pensons que si ces bases ne sont pas passées dans l'urine, c'est qu'elles ont été évacuées avec les selles. On connaît depuis longtemps l'alcalinité des sécrétions des glandes du tube digestif, l'estomac mis à part. Carnot, Glénard et Mme Gruzeweska ont montré par une méthode ingénieuse que le foie excrète des bases et retient les acides ; cet organe peut donc servir d'émonctoire à un trop-plein de bases. Par ailleurs, Goiffon a émis l'hypothèse que l'alcalose, avec un régime mixte, est due à une insuffisante excrétion de bases par la voie intestinale ; il en voyait la preuve, avec Mme Mondzain-Lemaire, dans ce fait que l'élimination de bases par l'urine est en raison inverse de leur excrétion par l'intestin. Il était allé jusqu'à dire que l'action des eaux de Vichy pouvait être d'acidifier l'organisme, par une réaction intense des émonctoires digestifs. Ils dépasseraient par leur activité le but à atteindre, qui est l'élimination du bicarbonate ingéré en excès.

Il semble bien que cette théorie ne soit pas vraie dans tous les cas, mais elle s'est vérifiée chez un grand nombre de malades.

S'il est vrai qu'on puisse interpréter ainsi les résultats que nous avons obtenus, nos recherches sont intéressantes à plus d'un titre. Elles nous montrent tout d'abord le rôle puissant que peut exercer l'excrétion des bases par les glandes qui se déversent dans l'intestin, foie, pancréas, glandes intestinales proprement dites ; elles mettent en évidence le rôle du tube digestif comme émonctoire d'alcalins dans la régulation acide-base de l'organisme.

Elles montrent également que l'eau de Vichy, suivant l'hypothèse de Goiffon, peut stimuler les glandes digestives à sécrétion interne au point que non seulement elles éliminent tout l'alcalin ingéré, mais qu'elles en rejettent plus que l'organisme n'en reçoit. Ce résultat ne doit pas faire craindre l'acidose, il ne fait que rétablir un équilibre mauvais. En effet, la plupart de nos malades avaient nettement tendance à l'hypoacidité.

2° Les acides organiques n'ont pas été augmentés aussi souvent que l'abaissement de l'acidité l'aurait légitimé. Walter a dans une communication récente étudié plus spécialement ce fait curieux. Il est naturel de penser que la meilleure combustion de ces radicaux acides, obtenue avec l'eau de Vichy, soit due à une action spécifique de cette eau, différente de celle qu'on peut attribuer aux éléments connus qui la composent.

Conclusions. — Nos recherches sur les modifications de l'équilibre acide-base apportées par la cure de Vichy ont été pratiquées au moyen de l'analyse d'urine. Nous avons constaté que dans près de la moitié des cas, l'ingestion de cette eau alcaline diminue l'acidité urinaire, mais que, dans une autre moitié, cette acidité se maintient au même taux, ou même augmente. Nous attribuons provisoirement ce fait paradoxal à l'exitation sécrétoire subie par les glandes digestives alcalines sous l'influence de la cure.

Le taux des acides organiques, qui devrait être augmenté par l'alcalinité, est, contre toute attente, souvent diminué ; il semble qu'il s'agisse là d'une action spécifique de l'eau de Vichy sur les combustions.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Artérite oblitérante et extrait pancréatique privé d'insuline.

Le traitement médical des artérites oblitérantes est encore inconstant dans ses résultats. Les premiers résultats remarquables furent primitivement obtenus par l'insuline. Reprenant les travaux de Gley et Kisthinios, le Dr Dimitracoff (*Chronica medica Mexicana*, déc. 1930) conclut que l'action de l'insuline s'explique par le fait qu'elle contient l'extrait pancréatique-angioxyl. L'auteur rapporte 2 cas d'artérite oblitérante avec plaie gangreneuse des membres inférieurs traités par l'extrait pancréatique sans insuline. Les injections furent pratiquées chaque jour ; vers la dixième injection environ, les douleurs disparurent et la circulation sanguine se rétablit ; la guérison de la plaie gangreneuse s'opéra en trois mois.

L'auteur émet l'hypothèse d'un effet analgésique par l'action de l'extrait directement sur les terminaisons nerveuses des nerfs atteints (comme dans les ulcères gastro-duodénaux, syndrome de Raynaud, et même névralgie sciatique). En outre, l'extrait a une action antispasmodique apparaissant dans ses manifestations cliniques après l'effet analgésique, l'action antispasmodique résultant de la sédation de l'irritation des nerfs sensitifs, terminaisons vaso-motrices.

J.-M. Subileau.

Valeur diagnostique de la réaction de l'encre de Chine dans le liquide céphalo-rachidien.

Après avoir critiqué la valeur de la réaction de l'or colloïdal de Lange (difficultés de préparation d'un or colloïdal de sensibilité constante, et incertitude de lecture de la réaction), Gorriz et Montava (*Siglo medico*, 20 décembre 1930) étudient et critiquent la réaction à l'encre de Chine imaginée par Benedek et Thurzo.

La technique est la suivante : la précaution primordiale est d'utiliser une solution d'encre de Chine à 1 p. 100 récemment préparée. On emploie pour chaque réaction trois tubes, dans chacun desquels on verse 0cc,1 du liquide céphalo-rachidien à étudier ; on ajoute une goutte d'une solution d'acide oxalique à 1 p. 200 dans le premier tube, deux dans le second, trois dans le troisième. Ensuite on ajoute à chacun des tubes 1 centimètre cube de la solution d'encre de Chine. On peut observer trois éventualités : 1° l'encre n'est pas altérée ; 2° la substance colorante précipite complètement au fond du tube, laissant surnager un liquide d'aspect clair ; 3° l'encre précipite incomplètement. Dans le premier cas, la réaction se traduit par le signe ∩ ; dans le second cas, par le signe ∪ ; dans le troisième cas, par le signe —. Les liquides céphalo-rachidiens normaux correspondent au résultat ∪∪∩ (précipitation totale dans les deux premiers tubes et conservation du colloïde dans le troisième). On peut traduire les résultats autrement : on marque la conservation du colloïde par + et par — sa précipitation totale, par 0 la précipitation partielle, ce signe est suivi du numéro du tube. Un liquide normal se traduit par — 1, — 2, + 3 ; la somme de ces chiffres est appelée « indice de protection colloïdale » (I. P. C.) ; cet indice dans les liquides normaux est donc zéro. Les résultats cliniques seraient les suivants : paralysie générale et tabes. I. P. C. = 4 ; méningites, I. P. C. = 6.

Résultat précieux dans l'épilepsie (I. P. C. = 2), car cette réaction serait la seule altération du liquide céphalo-rachidien.

Tumeurs cérébrales : I. P. C. = 2.

Dans les encéphalites chroniques, maladies de Parkinson, alcoolisme chronique, I. P. C. = 0 (normal).

Cette réaction ingénieuse n'est malheureusement pas exempte de variations, et les auteurs, après de nombreuses recherches cliniques, concluent que son emploi ne se justifie aucunement dans la pratique de l'analyse du liquide céphalo-rachidien. Les prétendues courbes spécifiques de l'épilepsie et les variations dans la schizophrénie ne peuvent avoir aucune valeur clinique.

J.-M. Subileau.

La fièvre atropinique.

Les recherches de Alfonso Alarcon sur la fièvre de l'atropine (*Gaceta medica Mexicana*, octobre 1930) ont eu pour point de départ le fait clinique suivant : certains nourrissons auxquels on administre une très faible dose de sulfate d'atropine font une hyperthermie accompagnée de phénomènes non moins inquiétants, tels qu'hyperémie accentuée de la peau, sécheresse de la muqueuse buccale agitation et quelques légers spasmes laryngés. L'auteur a employé l'action paralysante de l'atropine sur la fonction sensitive du vague dans une affection neuro-digestive qu'il a décrite sous le nom de « dyspepsie transitoire des nourrissons ». La fièvre atropinique se caractérise par son début brusque correspondant à l'administration de la première dose de l'alcaloïde. Cette ascension intempestive de la température ne peut être rapportée qu'à l'action pharmacodynamique de l'atropine ; aucune erreur diagnostique n'est possible, en particulier lorsque les signes généraux précités d'intoxication de cet alcaloïde sont présents. La température peut atteindre 39°, 40°, 41°,5 ; dans certains cas, elle se maintient ainsi pendant plusieurs jours pour tomber aussi vite qu'elle est montée, sans amener aucune conséquence. La suppression de l'alcaloïde produit la rémission et l'administration d'une nouvelle dose réveille l'hyperthermie. Les moyens physiques antifébriles (bains, frictions d'alcool) coupent la poussée fébrile.

La pathogénie de cette hyperthermie ne relève pas de l'anaphylaxie, comme l'admet Lippmann (de New-York dans le syndrome qu'il décrit sous le nom de « Restlessness in Infancy ». Il ne s'agit pas de sensibilisation, au contraire, car les nourrissons primitivement sensibles à l'atropine arrivent à s'accoutumer à des doses répétées en quelques jours. L'hypothèse qu'émet l'auteur pour expliquer le mécanisme de cette fièvre est basée sur une double action pharmacodynamique de l'atropine sur le système vago-sympathique : cet alcaloïde agissant comme un excitant à faibles doses et comme un inhibiteur à forte dose. L'action de l'atropine ne dépend pas seulement de la dose, mais aussi du tonus végétatif (sympathique et parasympathique). Chez les nouveau-nés, le tonus végétatif est exagéré dans le sens du vague : ce sont des vagotoniques congénitaux. L'action excitante de l'alcaloïde sera d'autant plus forte que le tonus sera plus élevé, de même que l'action inhibitrice d'un alcaloïde sera d'autant plus faible que le tonus sera plus bas. L'hyperémie et la sécrétion de la glande thyroïde sont sous la dépendance du sympathique. Les petites doses d'atropine stimulent les sécrétions glandulaires, en particulier de la thyroïde ; l'hyperthyroïdisme passager qui en résulte active le métabolisme, accélère les combustions, et par ces deux moyens détermine la production anormale de chaleur. La fièvre atropinique serait donc une hyperthermie sympathique.

J.-M. Subileau.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — Corbeil. Imprimerie Crété.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DES VOIES RESPIRATOIRES EN 1931

PAR

A. BAUDOUIN Professeur à la Faculté de médecine.

et

Jean CÉLICE Ancien chef de clinique à la Faculté de médecine.

Pathologie expérimentale.

P. Razemon (1) montre que la provocation expérimentale d'une paralysie diaphragmatique chez le cobaye et le lapin détermine une localisation pulmonaire de l'infection. Après l'injection intraveineuse d'une culture de *Bacterium coli*, les animaux présentent une proportion considérable de pneumonies et d'abcès pulmonaires du côté où la phrénicectomie a été faite, alors que du côté opposé l'absence de ces symptômes est la règle. Exceptionnellement, les lésions sont bilatérales, mais moins étendues du côté non paralysé. L'injection ne donne aucune lésion ou bien provoque des modifications semblables des deux côtés chez les animaux témoins qui n'ont pas subi la phrénicectomie. La diminution de la ventilation pulmonaire et la stase circulatoire déterminent des conditions de milieu favorables au développement des germes microbiens. Ces faits doivent être rapprochés des accidents signalés chez l'homme après la phrénicectomie, et des complications pulmonaires postopératoires observées après les interventions abdominales qui immobilisent spécialement le jeu du diaphragme.

Les recherches histologiques expérimentales de Granel (2) sur l'élimination pulmonaire montrent qu'après des injections sous-cutanées d'encre de Chine chez le lapin et d'huile phosphorée chez le cobaye, l'examen du poumon ne révèle pas la présence de ces substances ; l'injection d'acétate de plomb est suivie de l'apparition, au niveau des parois alvéolaires, de composés de ce métal.

Pour Villaret, Justin-Besançon et Cachera (3), l'injection intraveineuse d'un certain nombre d'homocholines détermine des modifications identiques du rythme respiratoire ; une dose minime provoque la polypnée du chien chloralosé, une dose forte une courte polypnée puis une apnée prolongée. L'apnée cholinique est proportionnelle à la dose injectée, elle se produit de la même façon après section des pneumogastriques. Une dose élevée de certains dérivés de la choline administrée par voie intraveineuse peut être mortelle, non pas par action directe sur le cœur, mais par asphyxie consécutive à l'apnée cholinique.

Ch. Richet fils et J. Dublineau (4) étudient le choc pleural chez le lapin, animal particulièrement sensible à cet ordre de manifestations. Ils ont pu reproduire toute la gamme des phénomènes d'inhibition respiratoire, en particulier l'apnée subite et mortelle, l'apnée progressive. Les phénomènes sont particulièrement intenses chez un lapin ayant subi une large thoracotomie ; dans plusieurs cas, il y a eu mort subite ; dans la plupart des autres, l'apnée s'établit progressivement par exagération des phénomènes d'inhibition ; l'anesthésie locale atténue l'intensité des troubles. De plus, il y a sommation des réflexes d'inhibition. Les réactions sont variables d'un animal à l'autre. Ces faits expérimentaux permettent d'expliquer un certain nombre de faits pathologiques. En clinique, l'inhibition d'origine pleurale peut être invoquée en cas d'accidents dys. pnéiques plus ou moins brutaux dus à des adhérences pleurales longues, à une ponction pleurale, au pneumothorax artificiel ou spontané. Dans l'asthme, les embolies pulmonaires, on retrouve l'inhibition aiguë d'origine pulmonaire. L'inhibition de type progressif se retrouve à la phase bronchoplégique de l'œdème aigu, à la période terminale des broncho-pneumonies infantiles.

Cette notion du choc pleural explique certaines pratiques qu'il vaudrait mieux ne jamais négliger : l'anesthésie locale s'impose chaque fois que l'on intervient sur la plèvre, soit parce que l'on intervient sur une plèvre enflammée, soit parce que le sujet est émotif. La même notion justifie l'injection de morphine à l'occasion de la thoracentèse. Étant donné qu'expérimentalement l'animal meurt par arrêt de la respiration et non par arrêt du cœur, les auteurs préconisent, en cas d'accidents cliniques, la respiration artificielle pendant plusieurs minutes jusqu'à ce que l'on se soit assuré que le cœur a cessé de battre.

Chéron (5) présente un spiromètre tendant à réunir les qualités des appareils de laboratoire à la simplicité exigée par un instrument clinique. C'est un spiromètre de 10 litres essentiellement constitué par une cloche d'une extrême légèreté, se déplaçant dans une bâche à eau annulaire et transmettant ses mouvements aux aiguilles d'un cadran à double graduation. Cet appareil, entièrement métallique, simple, précis, indéréglable et surtout extrêmement sensible, permet d'évaluer la capacité vitale en inspiration et en expiration, et, si on lui adjoint le masque de Nicloux et Legendre, toutes les constituantes de cette capacité : air courant, air complémentaire, air de réserve, et cela avec une très grande précision.

A.-J. Anthony (6) publie le résultat de ses recherches personnelles sur les volumes et la ventilation pulmonaire de 50 sujets normaux. L'air résiduel équivaut à un tiers de la capacité vitale. La capacité

(1) *Arch. méd.-chir. app. resp.*, n° 1, 1930.
(2) *Soc. biol.*, 13 janvier 1930.
(3) *Soc. biol.*, 1er mars 1930.
(4) *Progr. méd.*, 3 mai 1930.
(5) *Soc. méd. hôp.*, 21 mars 1930.
(6) *Deut. Arch. f. klin. Med.*, juillet 1930

vitale est de 5 110 centimètres cubes chez les individus couchés, de 5 340 centimètres cubes chez les assis et de 4 980 centimètres cubes chez les sujets debout. La position du corps modifie également le volume de l'air de réserve qui varie entre 400 et 1 500 centimètres cubes. Le volume de l'air complémentaire est égal à 63 p. 100 de la capacité vitale, et varie entre 1 500 et 4 000 centimètres cubes. La station assise est donc la situation optima pour les échanges. La thoracoplastie diminue l'air de réserve et l'air complémentaire. Pendant les derniers mois de la grossesse, il y a diminution de ces mêmes valeurs. La capacité vitale n'est pas diminuée dans le pneumothorax, seul le volume de l'air résiduel est plus faible. Dans la tuberculose pulmonaire, contrairement aux idées récentes, A.-J. Anthony, d'après l'observation de 80 malades, prouve que la diminution de la capacité vitale ne suit pas l'extension du processus. Emphysémateux et asthmatiques ont une capacité vitale diminuée et un air résiduel augmenté. La dyspnée est une sensation subjective, n'accompagnant pas obligatoirement l'hyperventilation qui peut être inconsciente.

Radiologie et lipiodo-diagnostic.

Sergent et Vibert (1) ont eu l'attention attirée sur certaines images radiologiques simulant le rétrécissement hémithoracique et la surélévation de l'hémidiaphragme par sclérose rétractile, images dues à l'atélectasie pulmonaire et à la paralysie du nerf phrénique. Les images dues à la sclérose rétractile et à la symphyse pleurale correspondent au « rétrécissement de poitrine» décrit cliniquement par Laennec ; elles sont caractérisées radiographiquement : par l'obliquité des côtes, le rétrécissement des espaces intercostaux, la déviation du médiastin vers le côté rétréci, la surélévation de l'hémidiaphragme plus ou moins festonné, et la diminution de transparence de la plage pulmonaire, radioscopiquement par la suppression de la cinématique respiratoire dans l'hémithorax. La sclérose peut n'intéresser qu'un lobe ; le schéma radiologique reste le même, malgré la cause initiale (tuberculose, syphilis, cancer, gaz de guerre).

Les images dues à l'atélectasie pulmonaire simulent les aspects précédents ; mais radiographiquement, l'affaissement de l'hémithorax est moindre, le déplacement du médiastin plus régulier, la déviation de la trachée linéaire et non tortueuse ; l'hémidiaphragme se soulève en bloc sans altérations de la forme en coupole, radioscopiquement l'hémithorax n'est pas complètement immobile. Il en est de même des images dues à la paralysie phrénique, mais on peut les distinguer des lésions dues à la symphyse pleuro-diaphragmatique ; car, au point de vue radiographique : il n'y a pas de déformation du diaphragme, l'ombre cardiaque est basculée, la localisation pleuro-médiastinale supérieure cause initiale de l'affection est visible sur le cliché. A la radioscopie il y a un mouvement de bascule des deux hémidiaphragmes, les côtes ne sont pas immobilisées.

Ces constatations viennent, une fois de plus, à l'appui de l'opinion que Sergent a toujours soutenue : toutes les erreurs de diagnostic sont possibles quand on se borne à un examen radiologique, seule la confrontation méthodique des résultats obtenus par la mise en œuvre des différents moyens d'investigation clinique peut conduire à une interprétation exacte. Par les documents apportés dans leur article, les auteurs expliquent encore la facilité inespérée d'une insufflation pleurale lors d'un pneumothorax, alors que le seul examen d'un cliché radiographique aurait pu faire croire à une symphyse pleurale totale avec rétraction hémithoracique.

Dans un rapport présenté à la Société des médecins de dispensaire, R. Azoulay (2) fait une étude anatomique et radiologique des régions hilaires et médiastinales à l'état normal et pathologique. Il rappelle que normalement, en plus des ombres artérielles, un certain nombre d'ombres nettes, à contours arrondis, sont dues à des entrecroisements vasculaires, à des vaisseaux vus de champ, à des apophyses transverses, enfin même à des ossifications des cartilages costaux. Pour l'auteur, il n'y a pas de critérium fixe de l'aspect radiologique normal d'un hile pulmonaire. Il faut avoir une certaine habitude pour interpréter ces ombres et éliminer en plus des autres causes d'erreur déjà citées, les syndromes radiologiques de stase veineuse ou artérielle du système pulmonaire.

Ensuite, Azoulay étudie la technique radiologique et compare les diverses méthodes. Il insiste, en plus de la radioscopie, sur la nécessité d'une radiographie de face pour les altérations hilaires et, pour les altérations médiastinales, d'une STÉRÉO-*radiographie* en position oblique antérieure droite qu'il préfère à la position en transverse de Lestoquoy et Lehmann.

Dans son étude radiologique, après l'exposé des diverses conceptions et leur critique, l'auteur conclut qu'un grand nombre d'adénopathies trachéo-bronchiques, en particulier les adénopathies congestives même bactériologiquement tuberculeuses, passent très facilement inaperçues, tandis que les adénopathies caséeuses et surtout les adénopathies trachéo-bronchiques fibro-calcifiées sont bien visibles.

Il montre qu'à l'étage supérieur du médiastin, seules les adénopathies juxta-trachéales surtout droites sont faciles à interpréter, c'est là un point important puisqu'elles existent presque toujours lorsque les ganglions du médiastin postérieur, ceux-c très difficiles à découvrir, sont atteints.

Les grosses images arrondies observées dans les régions hilaires ou région moyenne sont le plus

(1) *Arch. méd.-chir. app. resp.*, 1930, n° 2.

(2) *Soc. des médecins de dispensaires*, 1er mai 1930.

souvent dues, non pas à des lésions d'adénopathie, mais des lésions de primo-infection tuberculeuse juxta-hilaire, des pneumonies tuberculeuses hilaires ou péri-hilaires, des lésions de spléno-pneumonie hilaire. Parfois, lorsque l'altération siège au niveau des languettes pulmonaires du cul-de-sac antérieur ou postérieur, elles se projettent sur le hile radiologique. Dans tous ces aspects on ne peut distinguer ce qui appartient au parenchyme ou au ganglion. A ces lésions ganglio-pulmonaires de hilite tuberculeuse sont associées très fréquemment les réactions interlobaires, et l'auteur insiste sur ces localisations hilo-scissurales de tuberculose de l'enfant.

Ces formes peuvent évoluer vers l'extension, la généralisation ou au contraire vers la guérison, et l'auteur insiste sur l'intérêt des clichés successifs.

Il n'est pas toujours donné d'observer sur le vif la tuberculose hilaire; l'auteur s'intéresse aux séquelles radiologiques : déformations des hiles telles que élargissement, changement des rapports des hiles qui peuvent être attirés en haut, en dehors, calcifications médiastinales hilaires ou péri-hilaires.

A la déformation hilaire peut s'associer l'exagération des ombres vasculaires dans un territoire donné, souvent à une base. Cette exagération des ombres vasculaires est souvent interprétée par des radiologistes trop complaisants comme de la « bronchite » ou de la « péribronchite ».

On peut encore observer de fines rétractions costales ou hémithoraciques et de l'ombre cardio-vasculaire ; des bandes plus ou moins fines avec quelques ombres en grains par place ; des déformations diaphragmatiques et des aspects de pleurite d'une base avec sinus comblé. Enfin les bandes de scissurites sont très fréquentes.

L'auteur souligne l'intérêt de ces divers « aspects séquelles » qui sont souvent observés et qui permettent de faire un diagnostic rétrospectif de tuberculose hilaire.

Pour E. Sergent (1), il existe de fausses images cavitaires, sur les radiographies simples sans lipiodol ; ce sont des zones du poumon restées transparentes et relativement indemnes, mais circonscrites par des bandes plus ou moins annulaires et opaques, dans lesquelles le lipiodol dessine des bronches dilatées. Les dilatations des bronches, les grosses bronchiectasies sacciformes ne correspondent pas aux parties claires, mais, bien au contraire, aux parties opaques des radiographies simples. En outre, même après injection de lipiodol, une image de dilatation bronchique peut être méconnue et peut être prise pour celle d'un abcès pulmonaire ; mais si l'on fait deux épreuves téléradiographiques et si on les examine sur le banc stéréoscopique, on constate que le lac unique de lipiodol représente deux ou trois dilatations des bronches qui s'échelonnent, les unes derrière les autres, dans la profondeur du poumon ; cette constatation vient à l'appui de la thèse depuis longtemps soutenue par Sergent : le lipiodol ne pénètre pas dans les abcès chroniques non sphacélés du poumon.

(1) *Presse médicale*, 18 juin 1930.

Ameuille et Darbois (2) préconisent l'injection transpariétale de lipiodol dans les cavernes pulmonaires comme un procédé inoffensif et très utile pour distinguer les images cavitaires des pseudo-cavitaires et pour voir comment s'évacuent les cavernes pulmonaires par les bronches et la trachée et comment se produisent les embolies bronchiques.

P.-F. Armand-Delille et J. Leunda (3) décrivent la nouvelle technique qu'ils emploient pour les injections intrabronchiques de lipiodol chez l'enfant par voie transglottique. Après anesthésie du pharynx, de la région sous-glottique, on introduit dans le larynx la canule, on anesthésie les bronches et on pousse l'injection de lipiodol ; cette façon d'opérer évite tout traumatisme ou déviation de l'injection et permet d'agir rapidement.

Moatti (4) rapporte deux cas d'accidents épileptiformes survenus au cours d'injection intrachéale de lipiodol. Dans la première observation, la crise survint au cours de l'injection, avec convulsions suivies de raideurs, perte de connaissance, signe de Babinski ; tous ces phénomènes durèrent une demi-heure puis disparurent sans séquelles et ne se renouvelèrent pas au cours d'injections ultérieures. Dans le second cas, les convulsions survinrent une demi-heure après l'injection et furent suivies d'hémiparésie pendant quinze jours.

Trachée et bronches.

A. Soulas (5) étudie les hémorragies trachéales, qui s'extériorisent sous forme d'hémoptysies alarmantes pouvant conduire à une véritable « tuberculophobie » et que l'exploration endoscopique ramène à leur cause. Cliniquement, le sang est expectoré en quantité peu abondante à la fois, par crachats de sang rouge, pur, le plus souvent sans mucosités. L'état général est satisfaisant. Les examens cliniques, radiologiques et bactériologiques démontrent qu'il ne s'agit pas d'une affection broncho-pulmonaire ou cardio-vasculaire. L'endoscopie peut montrer une muqueuse hyperémiée, tomenteuse ; le moindre attouchement fait saigner la paroi ; on ne voit pas d'érosion, mais un piqueté hémorragique ou bien des arborisations vasculaires qui rappellent les varicosités. Dans d'autres cas, on voit des fissures superficielles ou des éraillures, ou des érosions, ou une ulcération nette avec un peu de mucopus qui s'est accroché. Le plus souvent, les lésions siègent dans la zone sous-glottique latérale droite ou gauche. Le seul traitement local suffit à améliorer très rapidement l'affection ; en trois ou quatre séances d'endoscopie avec attouchement par

(2) *Soc. méd. hôp.*, 14 novembre 1930.
(3) *Presse médicale*. 15 mars 1930.
(4) *Soc. laryng. hôp.*, 14 avril 1930.
(5) *Ann. méd.*, octobre 1930.

une solution de nitrate d'argent au trentième ou d'acide chromique au centième, la guérison se fait en général sans récidive.

Pour R.-V. Talice (1), il est fréquent de rencontrer dans l'expectoration venant des voies respiratoires supérieures des champignons saprophytes qui végètent d'abord à cause des altérations microbiennes des muqueuses ou de leurs sécrétions. Ultérieurement ces germes deviennent des parasites pathogènes et donnent lieu aux mycoses broncho-pulmonaires.

J. Tapie (2) insiste sur les conséquences regrettables que peut avoir la méconnaissance de la dilatation bronchique au point de vue du pronostic et du traitement de ces malades, trop souvent considérés comme des tuberculeux parce qu'ils présentent une bronchite chronique ou des hémoptysies souvent abondantes ou des épisodes pleurétiques à répétition.

A. Breton, P. Gellé et Bachy (3) relatent l'observation d'un malade ayant des abcès bronchectasiques droits qui s'était présenté comme un tuberculeux pulmonaire. Les clichés radiographiques, faits avant et après lipiodol, montrent de larges nappes sombres au niveau du tiers inférieur du poumon et de petites images arrondies formées par de petits abcès bronchectasiques non putrides creusant de petites anfractuosités nouvelles et sans cesse renouvelées autour des bronches.

Carral et Chainet (4) ont observé trois cas de bronchite sanglante de Castellani à forme aiguë sur des Européens ayant été en contact avec des militaires noirs. Un traitement par l'acétylarsan fit disparaître la toux en une douzaine de jours, en même temps que l'expectoration diminua considérablement. Les Spirochètes de Castellani ne disparurent que plusieurs semaines après la fin du traitement. L'action de l'acétylarsan paraît supérieure à celle des autres arsenicaux dans les cas de bronchite sanglante.

Intoxication par les gaz de combat.

H. Maillié (5) passe en revue les séquelles broncho-pulmonaires de l'ypérite. Pour lui, ce n'est ni la vésication qui domina les accidents initiaux, ni la formation d'un tissu cicatriciel succédant à cette vésication, qui pèsent sur l'évolution de ces accidents, mais bien plutôt l'infection et surtout le terrain sur lequel ces phénomènes évoluèrent. Immédiatement après l'intoxication, sur les muqueuses boursouflées, il y a des ecchymoses et des ulcérations recouvertes d'une exsudation fibrineuse avec infiltration leucocytaire donnant lieu à des fausses membranes qui peuvent entraîner l'asphyxie. Au niveau du poumon, on trouve de la bronchiolite oblitérante avec congestion à foyers broncho-pneumoniques (indices d'une infection précocement établie) ; l'infection donne aussi naissance à l'adéno-médiastinite. Les lésions de sclérose actuellement constatées chez les ypérités relèvent de la vésication, de l'infection et des lésions mécaniques causées par les quintes de toux. Pendant longtemps, le tissu sain supplée le tissu altéré ; mais l'insuffisance respiratoire s'accompagne d'autres troubles liés à la lipodiérèse, à la cholestérinolyse, au retentissement sur le foie. L'âge n'intervient pas pour les séquelles. La quantité de gaz inhalé n'avait d'influence qu'au moment de l'intoxication. Maintenant on voit surtout les cas moyens atteints plus au niveau des bronches que des acini. L'insuffisance respiratoire antérieure à l'intoxication, les mauvaises conditions hygiéniques, l'état du rhino-pharynx, la débilité pulmonaire congénitale ou acquise sont autant de facteurs qui favorisent des évolutions différentes.

Passant en revue les formes cliniques, Maillié distingue tout d'abord les formes bénignes, très nombreuses, caractérisées par de la toux sèche, une inspiration humée et une expiration légèrement prolongée, un peu de dyspnée (variable d'ailleurs dans son intensité), et des poussées fluxionnaires de trachéo-bronchite superficielle. Ces formes bénignes se rapprochent des cas ordinaires de sclérose pulmonaire. Les formes sévères sont beaucoup plus rares ; elles évoluent progressivement à bas bruit ou au contraire procèdent par poussées aiguës ou subaiguës, pour donner naissance soit au syndrome de bronchite chronique avec emphysème variable, adéno-médiastinite, crises asthmatiformes, soit au syndrome de dilatation bronchique. Fréquemment, il se surajoute une note congestive avec des crachats hémoptoïques. Chez les anciens ypérités, la symphyse pleurale est exceptionnelle ; quand elle existe, elle est antérieure à l'intoxication. Au cours des formes sévères, on peut rencontrer des foyers de broncho-pneumonie, des abcès pulmonaires, de la gangrène pulmonaire. Enfin il faut signaler des accidents subaigus traduisant le fait des relations entéro-pulmonaires. Les troubles de l'état général consistent en teint blafard, asthénie, amaigrissement, décalcification des côtes (révélée par l'examen radioscopique).

Maillié étudie ensuite la tuberculose des ypérités. Après un historique détaillé de la question, il constate que la brûlure broncho-pulmonaire par l'ypérite a été rarement suivie d'une primo-infection tuberculeuse ; dans les formes sévères, on a vu se réchauffer des foyers bacillaires dans une proportion de 4 à 8 p. 100, sans que la preuve soit faite scientifiquement qu'il y ait autre chose qu'une relation de coïncidence. Les relations de l'ypérite avec la tuberculose sont plus discutables encore lorsque échappe toute raison de filiation pathologique, un long espace de plusieurs années de bonne santé clinique s'étant écoulé entre l'intoxication et la confirmation d'une tuberculose pulmonaire.

(1) *Rev. sud-amér. méd. et chir.*, février 1930.
(2) *Soc. méd.-chir. de Toulouse*, janvier 1930.
(3) *Soc. de méd. du Nord*, février 1930.
(4) *Soc. path. exotique*, 12 mars 1930.
(5) *Arch. méd.-chir app. resp.*, 1930.

Scléroses pulmonaires.

Huguenin, Foulon et Albot (1) insistent sur les difficultés du diagnostic des scléroses pulmonaires tuberculeuses et syphilitiques. Après avoir fait l'historique de la syphilis pulmonaire, ils montrent, par quatre observations, que le manque de netteté des lésions est en grande partie responsable des descriptions de formes « hybrides » syphilis-tuberculose. Si l'on considère comme syphilitiques les altérations pulmonaires telles qu'elles ont été décrites par Letulle, il est difficile de départager les cas de sclérose syphilitique des cas de tuberculose où de semblables modifications se retrouvent aussi Dans un cas de lobite scléreuse syphilitique, les auteurs trouvent, (à l'encontre des conceptions de Raymond Benda), surtout des lésions vasculaires, qu'ils observent également dans deux autres observations (dont une de cracheur de bacilles de Koch). Il en est de même des altérations mutilantes de l'armature bronchique, des bronchiolites, des hyper plasies intrabronchiques, des scléroses élastigènes qui se voient aussi dans des tuberculoses fibreuses indiscutables et dans le poumon collabé. Les hyperplasies épithéliales cubiques s'observent dans les scléroses qui s'étalent bien au delà du cancer primitif du poumon ; les nodules inflammatoires subaigus, décrits par Letulle dans la syphilis, coexistent autour des bronches, avec les cellules géantes et les amas caséeux, dans la tuberculose.

On ne doit pas oublier que les lésions très anciennes, très remaniées, très scléreuses, tendent à perdre tout caractère spécifique. Donc, à côté des altérations spécifiquement étiologiques, doivent exister des altérations spécifiquement organiques, propres au poumon (tant au stade de sclérose qu'au stade initial) et dont la modalité peut dépendre des voies d'abord de l'agent pathogène et de l'état antérieur de l'organe atteint.

Jacques Delarue (2) relate des faits qui appuient cette opinion : dans la gangrène pulmonaire chronique ou aiguë, la sclérose, de systématique au début, devient mutilante grâce à un processus d'alvéolite fibro-vasculaire ; on trouve alors dans le collagène de véritables nodules lymphoplasmocytaires et des vaisseaux atteints de panvascularite, lésions analogues à celles de la syphilis. Dans un cas d'abcès gangreneux, il a vu au voisinage de la cavité, comme à distance de celle-ci, au sein même de la sclérose, des nodules tuberculeux ; il est impossible de départager ce qui revient à la tuberculose de ce qui revient à la gangrène. On peut donc conclure que les altérations histologiques d'un organe donné sont souvent fort semblables, quel que soit l'agent pathogène qui les détermine.

Huguenin et Albot (3), à l'occasion d'une observation, insistent sur la sclérose nodulaire du poumon, pour laquelle le diagnostic étiologique est impossible. Il s'agit très vraisemblablement d'îlots de pneumonie scléreuse. Dans ces lésions scléreuses anciennes, comme dans les scléroses péribronchiques, la spécificité tend à s'estomper. Tuberculose, syphilis, pneumoconioses, sidéroses, réalisent des scléroses nodulaires qui, chacune, au stade aigu, sont différentes. Fibreuses et inactives, ce ne sont plus que des scléroses sans caractères distinctifs.

(1) *Ann. anat. path.*, janvier 1930.
(2) *Soc. anat.*, 9 janvier 1930.
(3) *Ann. anat. path.*, mars 1930.

Cœur et poumons.

Pour Hatziegamu (4), l'origine pulmonaire de l'hypertrophie et de la dilatation du cœur droit est aussi nette que le rapport existant entre les affections rénales et les affections cardiaques. Une lésion anatomique ou un trouble fonctionnel de la petite circulation peut provoquer une hypertension dont la conséquence peut être l'hypertrophie du cœur droit. Favorisent l'apparition de cette hypertrophie : la sclérose de l'artère pulmonaire, le processus scléro-emphysémateux des poumons, les adhérences pleurales étendues, les déformations thoraciques, l'hypertonie des parois artérielles pulmonaires. La stase sanguine est l'aboutissant de la dilatation du cœur droit. L'hypertrophie et la dilatation de l'auricule et de l'oreillette accompagnent l'hypertrophie du ventricule, ce qui distingue l'hypertrophie du cœur droit de celle du cœur gauche. L'évolution de l'hypertrophie ventriculaire droite est longue, rarement entrecoupée d'accidents aigus.

Œdème aigu du poumon.

Constantin Papafotis (5) précise la part jouée dans la pathogénie de l'œdème aigu du poumon par les troubles vago-sympathiques. La participation du système nerveux est indéniable dans le cas de Ed. Doumer (6) qui apporte l'observation d'une femme de cinquante-huit ans ayant des sueurs profuses et des crises d'œdème pulmonaire (qui se répétaient toutes les nuits) et ne présentant aucune lésion cardio-vasculaire clinique ou radioscopique. Si le traitement toni-cardiaque fut inefficace, par contre les petites doses de belladone amenèrent la disparition des symptômes. L'efficacité de ce traitement vago-paralytique permet d'affirmer que l'œdème aigu du poumon est parfois indépendant de toute altération cardiaque ou aortique et peut être d'une cause neurotonique. Le seul facteur déterminant serait un trouble de l'équilibre vago-sympathique qui, modifiant les conditions de l'innervation vaso-motrice du réseau vasculaire du poumon, conduit à l'exsudation œdémateuse par trouble fonctionnel de la perméabilité de l'endothélium de ses capillaires. Ce fait exceptionnel permet de penser que, dans les cas ordinaires dus à une distension du ventricule

(4) *Annales de méd.*, juillet 1930.
(5) Thèse de Paris, 1930.
(6) *Soc. méd. hôp.*, 11 juillet 1930.

gauche ou à des lésions d'aortite, l'apparition de l'œdème aigu dépend pour une part du tempérament neurotonique du sujet et que le traitement belladoné peut être utile.

Gangrène pulmonaire

Santy (1) signale la curieuse observation d'un amputé de guerre pour gangrène gazeuse en 1915, s'étant accompagnée d'abcès gazeux métastatiques qui avaient été drainés. Une des cicatrices se rouvre quatorze ans plus tard, peu avant l'apparition d'un abcès putride du poumon droit qui donne lieu à une vomique. On fait une pneumotomie qui permet de drainer la cavité ; le malade guérit sans fistule.

F. Rathery et Waitz (2) ont fait l'examen anatomique d'un foyer de pneumonie disséquante gangreneuse et de nodules nécrotiques disséminées dans les deux poumons d'un diabétique ayant eu une plaie de l'abdomen. Il y avait des lésions intenses d'endartérite, un léger degré de réaction périnodulaire, et dans les nodules et les proliférations endartérielles l'existence de spirochètes analogues à ceux décrits par Bezançon. Au niveau des zones avoisinant l'alvéolite nécrotique, les spirochètes se trouvaient surtout dans les cloisons alvéolaires. L'infection secondaire de certains nodules par la flore de Veillon en produisait la fonte sphacélique. A elle seule, la flore anaérobie entraînait des lésions broncho-pneumoniques banales, mais non gangreneuses. Ainsi, dans cette observation, étaient dissociés les rôles respectifs du spirochète et de la flore de Veillon.

P. Gastinel (3) insiste sur la symbiose fuso-spirillaire et les rapports avec les spirochétoses pulmonaires d'origine buccale. De nombreuses manifestations sont entrées dans le cadre nosologique de l'infection à fuso-spirilles, en particulier les localisations pulmonaires sous forme de bronchite sanglante ou de gangrène pulmonaire. Il passe en revue les différentes théories (unicistes ou dualistes) concernant les spirochètes trouvés dans le poumon. Il insiste sur la nature du terrain sur lequel se développe l'infection (terrain débilité par des infections générales ou locales pulmonaires antérieures) ; en effet, l'infection fuso-spirillaire n'est pas une maladie primaire. Un autre élément indispensable à la création des lésions est la qualité bactériologique de la flore qui doit assurer la symbiose des spirochètes avec un germe anaérobie capable de digérer les tissus qui ont déjà subi la nécrose. L'inconstance des résultats donnés par les arsénobenzols dans les spirochétoses respiratoires tient probablement à une action trop tardive et faite au moment où le rôle principal est dévolu aux anaérobies.

(1) *Soc. chir. Lyon*, 19 juin 1930.
(2) *Soc. méd. hôp.*, 27 juin 1930.
(3) *Bull. méd.*, 23 octobre 1930.

Amibiase pulmonaire et émétine.

Pruneau (4) a consacré sa thèse à l'amibiase pulmonaire pure. Petzetakis a observé un cas d'abcès primitif amibien du poumon sans dysenterie antérieure et sans localisation hépatique qui fut, pendant plusieurs mois, précédé d'un long état pyrétique à allure septicémique. L'apparition de l'abcès pulmonaire, dans la paroi duquel on trouva des amibes, décela l'étiologie de l'affection, que le traitement émétinien guérit immédiatement.

V. de Lavergne, Abel et Debenedetti (5) apportent l'observation d'un malade atteint d'un abcès amibien du poumon avec éosinophilie intense dans le liquide de réaction pleurale. Quand l'éosinophilie vient s'ajouter à un faisceau de preuves traduisant une étiologie parasitaire, il faut lui conserver la signification que lui accorde la pathologie générale, d'être une réaction aux infections à protozoaires. L'éosinophilie locale, qui devrait être de règle dans l'amibiase pulmonaire, est en réalité l'exception. Cette anomalie peut s'expliquer par la rapidité avec laquelle disparaît l'éosinophilie qui, en quelques jours, fait place à la lymphocytose banale.

Le rôle de l'émétine dans la guérison des abcès du poumon a donné lieu à une discussion importante à la Société médicale des hôpitaux de Paris (6).

M. Labbé (7) rapporte l'observation d'un abcès du poumon gauche donnant lieu à une expectoration de 300 centimètres cubes par jour, fétide et ne montrant ni amibes ni spirochètes ; après l'échec de divers essais thérapeutiques, le traitement émétinien est institué, en trois semaines la guérison clinique et la guérison radiologique furent complètes ; tout fait supposer qu'il s'agissait d'amibiase.

Pour Lemierre, parmi les abcès guéris par l'émétine, il faut distinguer les cas où la guérison a été lente et aurait pu être sans doute obtenue autrement, et ceux où l'émétine a eu un effet rapide caractéristique ; seuls ces derniers peuvent être rattachés à une amibiase, malgré l'absence de parasites constatables.

Caussade, par contre, a vu l'émétine échouer dans un cas d'abcès du poumon où pourtant des amibes furent trouvés, à l'autopsie, sur les bords de la caverne.

P.-E. Weil remarque le caractère rapide et définitif de la guérison obtenue au moyen de l'émétine lorsque l'amibiase est en jeu (8).

Pour E. Sergent, la preuve de la nature amibienne d'une suppuration par l'influence du traitement émétinien est très exagérée. Dans certains cas, par le traitement émétinien prolongé, on obtient finalement une amélioration ou une guérison, sans qu'on

(4) Thèse Paris.
(5) *Soc. méd. hôp.*, 11 juillet 1930.
(6) *Soc. méd. hôp.*, 28 mars 1930.
(7) *Soc. méd. hôp.*, 7 mars 1930.
(8) *Ibid.* et *Presse médicale*, 23 juillet 1930.

soit autorisé à conclure qu'il y avait amibiase. Il ne faut pas oublier qu'il y a des abcès du poumon qui guérissent spontanément.

Gr. Nubert et D. Branisteanu (1), après avoir rappelé le rôle de l'émétine dans les affections pulmonaires, communiquent six observations de suppurations pulmonaires. L'action médicamenteuse se manifeste surtout sur la fétidité qui disparaît, sur les sécrétions bronchiques qui diminuent et sur l'état général qui s'améliore.

Guy Albot et Léon Michaux (2) apportent l'observation d'une pneumopathie spirochétienne du lobe supérieur droit, qui, en deux mois, donna lieu à deux vomiques puis guérit sans laisser de traces radiologiques sous l'influence du traitement émétinien. Cette observation semble donc montrer aussi que l'infection spirochétienne du poumon peut parfois se manifester sous un aspect beaucoup moins tragique que celui qu'elle affecte d'habitude.

L'influence de l'émétine dans les suppurations non amibiennes est encore prouvée par le cas rapporté par Théoari et Parissidi (3). Il s'agissait d'un foyer pulmonaire localisé à la radiographie, dû à une association fuso-spirillaire et ayant déterminé des hémoptysies ; la guérison survint par le traitement émétinien. Les auteurs rapprochent cette observation d'autres faits de bronchites sanglantes ou fétides relatés par l'un d'eux et pour lesquels l'émétine fut aussi efficace.

Asthme.

Pour J. Pescher (4), la bronchite chronique, l'emphysème et l'asthme sont précédés d'un stade d'insuffisance respiratoire avant le début clinique apparent de l'affection. Cette insuffisance respiratoire favorise l'infection bronchique. L'asthme est un spasme, mode de réaction de tout organe troublé dans son fonctionnement, favorisé par divers facteurs humoraux et nerveux. L'entraînement respiratoire au spiroscope permet de gagner en six semaines 15 à 20 p. 100 de la respiration perdue.

K. Thiel et W. Quednau (5) étudient le pneumotachogramme pris avec le compteur différentiel de Fleisch, ce qui permet de connaître la durée exacte de la respiration, la vitesse maxima du courant d'air, le début et la fin des phases. Chez les asthmatiques, la sténose des bronchioles se manifeste par une accélération puis un ralentissement de l'expiration. Après administration d'atropine ou d'adrénaline, les courbes se modifient. L'adrénaline augmente ou ne diminue pas le débit par minute, augmente la vitesse maxima du courant d'air et ne modifie pas la durée de l'inspiration. L'atropine diminue le débit par minute, la vitesse maxima et la durée de l'inspiration.

(1) *Presse médicale*, 29 janvier 1930.
(2) *Soc. méd. hôp.*, 11 avril 1930.
(3) *Soc. méd. hôp.*, 11 juillet 1930.
(4) *Acad. méd.*, juillet 1930.
(5) *Deut. Arch. f. med. Klin.*, juillet 1930.

J. Harkavy (6) a isolé une substance déterminant du spasme dans l'expectoration des asthmatiques. Cette substance est soluble dans l'alcool, elle stimule la contraction des muscles lisses de l'intestin du lapin et du chat. Elle n'existe que dans les crachats des vrais asthmatiques.

Pour J. Galup (7), l'atteinte du foie est presque constante chez les asthmatiques, se manifestant par des modifications de volume et des phénomènes douloureux. Anatomiquement, il s'agit de congestions de l'organe ; les minimes sont les plus douloureuses. L'auteur passe en revue les diverses théories sur la relation qui existe entre les manifestations asthmatiques et hépatiques. Pour Gilbert et Villaret, il ne s'agit que d'un état préasystolique, d'une congestion passive, hypothèse confirmée par les signes de cholémie, la persistance et la résistance de la douleur entre les accès d'asthme, le succès de la saignée. Pour Moncorgé, il s'agit d'une congestion active qui peut déclencher un réflexe sympathique (hépato-bulbaire, ou hépato-pulmonaire, ou hépato-nasal) ; en général, les troubles hépatiques préexistent à l'asthme. Pour Galup, l'excitation des extrémités nerveuses hépatiques agit sur la preparation et le déclenchement d'un choc humoral. Certains auteurs pensent qu'une petite insuffisance hépatique explique les modifications hépatiques perçues cliniquement ; la mise en liberté dans la circulation de produits de la digestion non détruits par le foie explique la crise. Mais il est difficile d'avoir des tests suffisants pour l'exploration fonctionnelle. Galup et Clogne étudient dans les urines des asthmatiques le coefficient $\frac{\text{urée formol}}{\text{urée hypobromite}}$ et le dosage des conjugués camphro-glycuroniques après ingestion de camphre. Mais si l'insuffisance hépatique est le fait de certains asthmatiques, elle n'atteint pas la généralité. Galup admet la concomitance ou l'alternance, sous l'effet d'un commun facteur, des manifestations hépatiques et des manifestations respiratoires ; la congestion du foie ne serait autre qu'un équivalent de l'asthme, au même titre que l'urticaire, l'œdème de Quincke, etc. Le facteur commun en cause réside dans des troubles glandulaires modifiant l'équilibre des hormones ou dans des troubles profonds du chimisme humoral.

H. Jumon (8) étudie parallèlement l'asthme, les dermatoses prurigineuses (prurit, prurigos), des troubles hépatiques caractérisés par une insuffisance élective avec élimination de corps cétoniques par l'urine, qui s'observent chez les jeunes enfants de quelques mois à six ans. Le mode d'association de ces réactions est des plus capricieux ; leur intrication se fait uniquement selon trois modalités : la coïncidence, la succession et plus rarement l'alternance. Elles constituent en se groupant un syndrome arthritique infantile ; en modifiant le ter-

(6) *Arch. of int. med.*, avril 1930.
(7) *Journ. méd. franç.*, octobre 1930.
(8) *Presse médicale*, 23 août 1930.

rain, on obtient presque obligatoirement la guérison.

Pour S. Wassermann (1), le mécanisme de la dyspnée cardiaque paroxystique et de l'asthme bronchique doit provenir de phénomènes cardio-bulbaires en relation avec l'innervation du cœur, comme le montre le réflexe carotidien de Hering. En comprimant la carotide, l'auteur arrête des accès d'œdème pulmonaire d'origine cardiaque. Par le même procédé, dans cinq cas sur sept d'asthme bronchique, il a obtenu une amélioration subjective, une disparition de la cyanose, une ampliation respiratoire meilleure. Pour Wassermann, dans l'asthme, le tonus du sympathique et du parasympathique serait exagéré, mais la compression carotidienne doit avoir une action sur le tonus du vague qui est ainsi augmenté.

E. Lesné et P. Blamoutier (2) étudient l'asthme anaphylactique. Après avoir rappelé l'observation fondamentale de Widal, ils remarquent la nécessité de rechercher les causes anaphylactiques possibles dans les formes d'asthme essentiel des sujets jeunes ne présentant pas de symptômes de bronchite, d'emphysème, de tuberculose, de lésions cardiaques ou rénales. Seule la sensibilité acquise d'un sujet à une substance est d'ordre anaphylactique ; ne se rapportant qu'à une substance au début, elle peut être ultérieurement le fait d'association de facteurs et s'atténuer ensuite par suite d'une désensibilisation progressive spontanée. L'épreuve des cuti-réactions permet parfois de retrouver la substance déclenchante. Il peut s'agir de protéines animales, ou de protéines végétales, ou de proétines microbiennes, ou de substances chimiques ou médicamenteuses, introduites par voies digestive, respiratoire, cutanée ou sanguine. La thérapeutique a pour but la désensibilisation par ingestion, cuti-réactions ou par voie hypodermique. L'action des vaccins n'est pas spécifique, mais se fait par une série de chocs protéiques répétés. On ne doit pas négliger le traitement par la peptone, l'autosérothérapie, l'autohémothérapie ou l'hétérohémothérapie. Mais la désensibilisation doit s'accompagner d'une modification de l'état général ; le terrain asthmatique doit être transformé.

Pour Charles Richet fils (3) aussi, la plupart des asthmes sont des asthmes anaphylactiques. Cet auteur en distingue trois variétés étiologiques : alimentaire, rare sauf chez l'enfant; bactérien, lié pour les Américains à une hypersensibilité aux protéines bactériennes; inhalatoire pour lequel l'antigène (végétal ou animal) pénètre par les voies respiratoires. L'étiologie est fort souvent confirmée par la cuti-réaction ou l'intradermo-réaction. Barber et Oriel ont montré que dans les urines des asthmatiques en crise aiguë, il y a une albumose qui donne une cutiréaction positive, alors que, appliquée à des témoins, elle ne provoque aucune réaction. Par la désensibilisation spécifique, les auteurs américains guérissent environ un tiers de leurs malades et en améliorent un autre tiers. Mais souvent les asthmatiques sont des polyanaphylactisés, d'où les difficultés parfois insolubles du diagnostic.

(1) *Klin. Wochenschr.*, 14 juin 1930.
(2) *Journ. méd. franç.*, mai 1930.
(3) *Ann. méd.*, 1930, p. 519.

Les rapports de l'asthme et de la syphilis ont donné lieu à discussion. Pour H. Dufour (4), qui a étudié 37 asthmatiques, il faut rechercher la syphilis acquise ou héréditaire. L'étiologie syphilitique de l'asthme n'enlève aucune valeur aux causes provocatrices, comme la sensibilisation au duvet, au pollen ou à d'autres substances. Le traitement spécifique ne réussit qu'à la condition d'être poursuivi pendant des mois et repris par intervalles pendant un à deux ans. De même que, pour déclencher les douleurs fulgurantes du tabes, qui appartiennent à la syphilis méningo-radiculaire, il est besoin d'excitations étrangères au processus syphilitique, de même, dans le syndrome asthmatique de la syphilis, des causes provocatrices, variables pour chaque individu, interviennent pour susciter l'accès.

F. Bezançon croit que la syphilis joue un rôle important dans l'atteinte des glandes endocrines et dans les maladies de sensibilisation, mais il n'a pas été frappé de l'importance ni de la fréquence de la syphilis comme maladie de fond chez les asthmatiques. Des facteurs de prédisposition semblent particulièrement importants dans l'asthme : l'état spécial du système nerveux, les irritations pulmonaires (sclérose, etc.), enfin, dans un grand nombre de cas, l'excès d'alimentation, les troubles hépatiques, etc. D'autre part, on n'est pas en droit de dire que, parce que le traitement a agi, il s'agissait de syphilis. Le calomel, en particulier, peut avoir un heureux effet, autrement que comme antisyphilitique, par exemple par son action cholagogue.

Milian a vu des asthmatiques, des emphysémateux, des bronchitiques chroniques, se trouver améliorés par la mise en œuvre du traitement spécifique, à cause de l'atteinte fonctionnelle du pneumogastrique que produit souvent la syphilis.

Pasteur Vallery-Radot ne croit pas au rôle prépondérant de la syphilis dans la pathogénie de l'asthme. Parmi plusieurs centaines d'asthmatiques, il n'a observé qu'un seul cas d'asthme syphilitique authentique pour lequel le traitement spécifique fut efficace. On ne rencontre pas spécialement la syphilis chez les asthmatiques. La majorité des asthmes sont dus à la présence d'une épine irritative pulmonaire associée à un trouble vago-sympathique.

Pour Pagniez, la réussite du traitement n'est pas un argument de grande valeur, car l'asthme est sensible à beaucoup de médicaments.

Ch. Flandin (5) reprend ultérieurement cette question des rapports de l'asthme et de la syphilis et met en doute l'existence d'asthme vrai causé par une syphilis acquise.

Habituellement, il s'agit de dyspnée asthmatiforme relevant de lésions aortiques ou médiastinales. Si

(4) *Soc. méd. hôp.*, 30 mai 1930.
(5) *Soc. méd. hôp.*, 13 juin 1930.

l'hérédo-syphilis est à l'origine de beaueoup de crises d'asthme, cet asthme ne mérite pas le nom d'asthme syphilitique. En modifiant le fonctionnement endoerino-sympathique, la syphilis crée le déséquilibre permettant l'aceès d'asthme. Le traitement agit, non pas sur l'asthme, qui n'est qu'un symptôme, mais sur les organes endocriniens.

Pour Comby, il n'y a pas de relation de cause à effet entre l'asthme et la syphilis. Les deux maladies peuvent coïncider. Le traitement spéeifique permet d'obtenir une amélioration eonsidérable parfois, mais non la guérison.

Lesné (1) pense que l'asthme infantile ne relève pas de l'hérédo-syphilis. Il ne trouve que 12 enfants (dont un seul amélioré par le traitement) présentant des signes de probabilité d'hérédo-syphilis sur 110 asthmatiques. L'asthme infantile n'est pas seeondaire à la tubereulose ganglio-pulmonaire ou aux scléroses pulmonaires, mais peut dépendre d'une épine irritative nasale. Cette maladie est souvent héréditaire, souvent d'origine anaphylaetique; elle relève d'un dérèglement vago-sympathique entretenu fréquemment par des lésions des glandes endocrines.

C. Œhme et H. Paal (2) reeherchent la valeur de la réaction de Reid Hunt dans l'asthme bronehique. Le prineipe de la réaetion est l'augmentation par l'extrait thyroïdien de la résistance des souris à l'égard de l'intoxication par l'aeétonitrile ; la même propriété se retrouve dans le sang des sujets atteints de maladie de Basedow ; la thyroxine détermine aussi la réaction, mais avec un certain retard. Sur 17 asthmatiques, les auteurs trouvent 12 réactions positives et 5 négatives. L'ingestion de thyroxine permet de donner au sang des sujets à réaction négative, les propriétés caractéristiques de la réaction de Reid Hunt. Œhme et Paal admettent que chez les asthmatiques il n'y a pas basedowisme fruste prédisposant à l'asthme, mais au eontraire une réaction de la glande thyroïde soumise à une excitation neuro-végétative réflexe par le fait de la crise d'asthme.

H. Vignes (3) passe en revue les rapports de l'asthme et de la gestation. Assez souvent, la gestation n'exeree aueune influenee sur l'asthme ; parfois elle augmente les crises surtout dans la première moitié de la grossesse (peut être à cause de l'hypervagotonie qui s'observe à eette époque chez les prédisposées). Vignes n'a jamais vu d'asthme se manifestant uniquement pendant la grossesse. Dans certains cas, la gravité de l'asthme est telle qu'elle met la vie de la mère et de l'enfant en danger. La suractivité thyroïdienne de la gestation améliore les asthmes des hypothyroïdiennes. Il n'y a pas d'aceident grave, du fait de l'asthme, au moment de l'aeeouchement. Les crises, qui ont eessé pendant la grossesse, peuvent reparaître lors de l'allaitement.

(1) *Soc. méd. hôp.*, 27 juin 1930.
(2) *Medizin. Klinik*, n° 13, 1930.
(3) *Gaz. méd. de France*, février 1930.

Morenas (4) rapporte l'observation d'une malade atteinte d'oxyurose désespérément chronique, qui présente en même temps des erises de eoryza et de eonjonetivite se montrant évidemment liées dans leur apparition aux fluetuations de ce parasitisme intestinal : la guérison de l'oxyurose, eonsidérée comme établie (puisqu'elle dure depuis deux ans), a amené la disparition des erises gastriques, et surtout nasales et eonjonetivales.

Ce sont là des faits à interpréter eomme des manifestations d'anaphylaxie aux toxines vermineuses. De nombreuses réactions observées ehez des porteurs de vers intestinaux, telles que convulsions, asthme et surtout erises d'urticaire, sont d'origine anaphylactique.

E. Sergent et Kourilsky (5) exposent les rapports de l'asthme, de la périlobulite et de l'ultra-virus tuberculeux, à l'oecasion de l'observation clinique d'un jeune homme de vingt-deux ans, asthmatique constitutionnel depuis l'enfanee, avec eczéma et urticaire, ayant eu pendant plus de deux mois une poussée évolutive de tubereulose pulmonaire sans expectoration bacillifère. Les erachats contenaient un virus tubereuleux invisible et filtrant d'une très grande activité easéogène. Cette observation permet aux auteurs d'attirer l'attention sur l'existenee d'une étape antébaeillaire virulente et d'une étape périlobulaire dans le développement de la tubereulose pulmonaire. On peut se demander si l'asthme, dont était atteint le malade, n'était pas lui-même d'origine tuberculeuse et si la poussée évolutive tardive n'est pas due à une reviviscenee, sous la forme de bacille, d'un virus invisible enelos dans les ganglions trachéo-bronchiques depuis l'enfance et n'ayant jusque-là provoqué qu'une tuberculose interstitielle diserète et asthmogène.

J.-A. Clarke (6) montre que l'atéleetasie pulmonaire peut être une complication de l'asthme ; il en rapporte deux observations, dont l'une fut vérifiée à la radiographie et dont l'autre fut mortelle avec eollapsus des deux lobes inférieurs et obstruetion des bronches par du mucus. Un facteur allergique intervient dans l'atélectasie post-opératoire; il est vraisemblable que, chez les asthmatiques, il y a aussi une manifestation allergique due à la séerétion bronchique retenue dans le poumon collabé et absorbée avec l'air par le sang. Les crises d'asthme sévères seraient dues à de petites zones d'atéleetasie.

Pasteur Vallery-Radot et G. Mauric (7) relatent l'observation d'une malade asthmatique qui sueeomba au cours d'une erise ayant débuté vingt-huit heures auparavant et ayant résisté à toute thérapeutique. Seule une défaillance subite du myoearde peut expliquer l'issue fatale.

Laubry (8) signale deux cas analogues pour deux

(4) *Lyon médical*, 30 mars 1930.
(5) *Presse médicale*, 5 février 1930.
(6) *Arch. of int. med.*, avril 1930.
(7) *Soc. méd. hôp.*, 11 avril 1930.
(8) *Soc. méd. hôp.*, 16 mai 1930.

sujets ayant passé la quarantaine et chez lesquels l'examen clinique, radiologique et électro-cardiographique du cœur n'avait rien montré de pathologique. Chez les asthmatiques, la mort peut être le fait d'une syncope mortelle chez un neurotonique par excitation du vague, ou d'asphyxie par encombrement bronchique, ou d'insuffisance aiguë du cœur droit secondaire à l'asphyxie.

Pagniez (1) rapporte également une observation identique d'asthmatique sans lésion cardiaque, ayant succombé pendant la crise.

Bonjour de Rachewsky (2) pense que le psychisme joue un très grand rôle dans l'apparition et la disparition du rhume des foins et préconise sa méthode : cure progressive de codéine-morphine et de suggestion.

Cordier et Verrière (3) recherchent si, chez les asthmatiques, il existe des tests cliniques de l'action de l'éphédrine, de l'atropine et de l'adrénaline, et si l'on peut prévoir à l'avance le produit ayant l'action la plus favorable. Les réactions pharmacodynamiques des sujets sont très variables, l'étude du système neuro-végétatif ne renseigne nullement sur l'action des produits. Il n'y a aucune relation entre l'action de ceux-ci utilisés comme tests et leur pouvoir curatif.

R. Rendu (4) insiste sur la nécessité de pratiquer un curettage ethmoïdal, quand l'ablation des polypes du nez ne suffit pas à faire disparaître l'asthme.

H. Ronceray (5) fait une étude d'ensemble sur l'action de la rœntgenthérapie dans le traitement de l'asthme. Ses malades ont reçu une ou plusieurs séries de 10 à 12 séances de rayons de dix minutes chacune, à raison de deux par semaine, avec une dose de 400 à 500 R. L'irradiation se fait sur les champs pulmonaires ou la rate, ou sur les deux. La disparition des crises se fait dans 24 p. 100 des cas, l'amélioration dans 27,5 p. 100, il y a eu échec dans 35,5 p. 100 ; 13 p. 100 des malades n'ont pu être suivis. Certaines améliorations persistent depuis plus de trois ans. La rœntgenthérapie agit soit par la provocation d'une transformation humorale, soit par une action locale.

Ch. Richet fils (6) préconise la thérapeutique de l'asthme par « élimination ». On suppose que tel groupe de substances (poudre de riz, émanation d'animal, ipéca, etc.) est nocif ; on l'élimine. S'il n'y a pas de résultats, on admet que cette substance n'est pas pathogène et on passe à un autre principe que l'on suppose fauteur d'asthme et on l'élimine. Si les sujets sont polyanaphylactisés, ils continueront de réagir si l'on n'a supprimé qu'un seul agent sur les trois ou quatre susceptibles de déclencher une crise. Voici l'ordre des épreuves proposées par Ch. Richet : 1° écarter les contacts d'animaux ; 2° supprimer la poudre de riz ; 3° supprimer les fourrures ; 4° essayer un des cinq régimes d'élimination alimentaire mentionnés dans le numéro du 22 juin 1929 de ce journal ; 5° éliminer les objets suspects dans la literie et l'ameublement ; 6° éliminer les poussières de maison ou de rue ; 7° changer de métier pour l'élimination des agents toxiques professionnels. Les inconvénients de cette méthode résident dans le manque d'observation stricte des indications thérapeutiques par les malades et par la longue durée de la période de tâtonnements.

(1) *Soc. méd. hôp.*, 16 mai 1930.
(2) *Presse médicale*, 20 août 1930.
(3) *Soc. méd. hôp. Lyon*, 2 décembre 1930.
(4) *Soc. nat. méd. de Lyon*, 7 mai 1930.
(5) Thèse Paris.
(6) *Ann. méd.*, mai 1930.

Cancer primitif du poumon.

E. Rist et J. Rolland (7) consacrent un très important mémoire à cette affection, dont la fréquence a peut-être augmenté et que nous savons maintenant mieux diagnostiquer. Depuis la guerre, les auteurs en ont réuni 21 cas diagnostiqués cliniquement (grâce souvent à l'examen radiologique) et deux cas trouvailles d'autopsie. Le cancer primitif du poumon atteint plus souvent les hommes que les femmes. Classiquement, il se développe chez d'anciens tousseurs ; pour plusieurs observations, il a semblé avoir débuté à la suite d'un épisode pulmonaire aigu, souvent fébrile et relativement récent. Souvent des lésions tuberculeuses viennent compliquer l'évolution de la néoplasie pulmonaire. On ignore tout de l'étiologie du cancer du poumon. La biopsie d'un ganglion, d'un nodule métastatique cutané, d'un fragment de tumeur bronchique prélevé au cours d'une trachéo-bronchoscopie, ou d'un fragment de la tumeur principale prélevé au cours d'une tentative opératoire apporte une confirmation au diagnostic déjà posé le plus souvent.

Ce sont, en effet, les signes radiologiques qui permettent de diagnostiquer le cancer du poumon. Les images fournies par cette affection sont nombreuses. La plus caractéristique est la localisation hilaire, condensation homogène, sans limites nettes, siégeant au niveau de l'origine des ombres broncho-vasculaires, empiétant sur le champ pulmonaire voisin et se continuant vers l'ombre médiane avec d'autres masses au contour net qui sont des ganglions (ce qui rend particulièrement délicat le diagnostic du point de départ médiastinal ou broncho-pulmonaire). Cette ombre hilaire correspond le plus souvent à un cancer ayant passé par les trois étapes suivantes : endobronchique, (où le diagnostic radiologique est impossible et où seuls les signes cliniques et surtout endoscopiques permettent de reconnaître l'affection), — péri-bronchique, — médiastinale, (où la tumeur péribronchique hilaire est largement fusionnée avec la masse des ganglions envahis). Cependant, il faut distinguer cet aspect périhilaire des images données par des tuberculoses broncho-pneumoniques juxta-hilaires (moins homogènes et

(7) *Ann. méd.*, octobre 1930.

sans ganglions), par une maladie de Hodgkin (souvent impossible à distinguer).

La deuxième image, qui fait penser au cancer du poumon, est l'ombre homogène siégeant en plein parenchyme pulmonaire comme une masse solitaire (parfois appendue au hile par un prolongement linéaire), homogène, plus ou moins circulaire, à contours flous, véritable image pseudokystique, et dont le diagnostic est à faire avec un kyste hydatique, une tumeur fibreuse bénigne de la plèvre, un abcès pulmonaire.

Un troisième aspect est le fait de l'opacité complète et homogène d'un hémithorax (simulant une pleurésie à grand épanchement, mais sans déplacement de l'ombre médiane du côté sain), ou une tuberculose fibreuse, ou des scléroses pulmonaires avec bronchiectasie, ou une atélectasie pulmonaire.

On peut trouver aussi une condensation lobaire très foncée, ou une caverne, ou des noyaux multiples simulant une néoplasie secondaire.

Cliniquement, il est difficile de décrire des types anatomo-cliniques de cancer du poumon aux caractères nettement tranchés. Parfois la maladie se présente comme une pleurésie ; elle peut simuler aussi une pneumopathie chronique, la tuberculose, avec amaigrissement, fièvre, dyspnée, toux, douleurs, expectoration banale le plus souvent, hémoptysie quelquefois.

Les signes physiques sont variables : gros épanchement sans déplacement d'organes, condensation circonscrite, ou un minimum de symptômes. Dans d'autres cas, la néoplasie se révèle par un syndrome médiastinal.

Histologiquement, les tumeurs étudiées par Rist et Rolland (sauf une dérivée de la coque fibreuse d'un vieux kyste hydatique qui est un sarcome à cellules fusiformes typiques), sont quatre sortes d'épithéliomas d'origine bronchique.

1° Les épithéliomas bronchiques à cellules cylindriques se développent au niveau du hile, se propagent à l'intérieur du parenchyme qui est repoussé à la périphérie de la tumeur, formant ainsi une sorte de cancer en amande. La cellule épithéliomateuse est haute, allongée, à noyau basal, à protoplasma dense et homogène ; les éléments néoplasiques sont tassés dans des logettes fibreuses aux parois plus ou moins épaisses ;

2° Les épithéliomas bronchiques à évolution épidermoïde sont les plus fréquents ; certains ont vu leur origine dans une métaplasie secondaire aux inflammations broncho-pulmonaires. Ces cancers ont une évolution locale, ils sont massifs ou pseudo-cavitaires. De type spino-cellulaire banal, ils contiennent rarement des globes cornés, des grains d'éléidine et des filaments d'union intercellulaires ;

3° Les épithéliomas bronchiques atypiques simulent les tumeurs sarcomateuses. Ils ont l'aspect de cancer atypique à cellules en grains d'avoine, ou petites cellules cubiques, et donnent des métastases disséminées dans les organes les plus éloignés ;

4° Les épithéliomas mucipares sont très rares, ils donnent lieu à des épanchements pleuraux.

Rist et Rolland n'ont pas observé de cancers d'origine alvéolaire qui sont des histiocytomes (tumeurs des éléments souches du tissu réticulo-endothélial) et dont les éléments sont très polymorphes et très radiosensibles.

L'examen bronchoscopique s'impose en présence d'une affection chronique du poumon ; il permet parfois de faire des biopsies. Le lipiodo-diagnostic doit également être mis en œuvre.

La radiothérapie, si elle n'agit pas directement sur la tumeur, peut parfois diminuer la douleur. Elle est contre-indiquée dans les cas où il y a destruction bronchique et atélectasie pulmonaire. Les essais de traitement chirurgical ne sont pas très encourageants.

Parmi les autres travaux sur le cancer du poumon, nous citerons quelques observations intéressantes.

Roger, Albert Crémieux et Raybaud (1) publient la première observation française de métastase rachidienne due à un cancer primitif latent du poumon. L'épithélioma bronchique typique fut découvert à l'autopsie d'une femme de cinquante-quatre ans chez laquelle s'était installée en plusieurs mois une paraplégie douloureuse spasmodique avec cypho-scoliose dorso-lombaire.

Cordier, Croizat et Carles (2) ont observé un abcès pulmonaire à foyers multiples développé au cours de l'évolution d'un cancer à point de départ dans la grosse bronche gauche et paraissant en rapport avec une infection descendante secondaire à l'ulcération bronchique, comme il en a été signalé par Menetrier.

Souvent le cancer cavitaire du poumon est pris pour un abcès, comme dans les deux observations de Sergent et Kourilsky (3). Le premier simula un abcès amibien du poumon avec pus aseptique à la ponction : le deuxième évolua comme un abcès putride avec expectoration purulente, fétide par intermittences.

Genevrier, Lorrain et Coirre (4) relatent l'observation d'une malade atteinte de lymphadénome leucémique associé à un épithélioma du poumon. L'évolution clinique avait eu une allure maligne qui ne cadrait pas avec l'absence de dégénérescence cancéreuse dans les ganglions biopsiés. L'examen anatomique du poumon montra une juxtaposition du lymphadénome et de l'épithélioma et la pénétration réciproque des deux processus. Cette coexistence sur un même organe de deux tumeurs aussi nettement différenciées est exceptionnelle.

Pour Delherm et Morel-Kahn (5), le diagnostic radiologique des tumeurs du poumon chez l'adulte

(1) *Com. méd. Bouches-du-Rhône*, février 1930.
(2) *Soc. méd. hôp. Lyon*, 10 juin 1930.
(3) *Soc. méd. hôp.*, 20 juin 1930.
(4) *Arch. méd.-chir. app. resp.*, 1930, n° 3.
(5) *Journ. radiol. électrol.*, mars 1930.

est une chose très délicate au début ; le cancer commence par une petite tache que le seul examen aux rayons X permet de dépister ; mais qu'il s'agisse d'une néoformation métastatique ou d'une tumeur primitive, il n'existe pas d'image vraiment typique ; si la radiologie met sur la voie du diagnostic, elle ne suffit pas sans la clinique à renseigner de façon précise, au début tout au moins.

Syphilis du poumon.

J. Dechaume (1) décrit les formes de syphilis respiratoire simulant la tuberculose pulmonaire granulique. Il existe des syphilis pulmonaires pseudo-granuliques et des granulies pulmonaires syphilitiques. Passant rapidement en revue les premières, caractérisées par des troubles respiratoires avec dyspnée et cyanose, l'auteur montre qu'elles sont le fait de certaines maladies bleues tardives d'origine spécifique, des asystolies droites terminales des dilatations bronchiques syphilitiques à évolution prolongée, ou de certains foyers pleuro-pulmonaires d'où part une flambée généralisée, mais rétrocédant sous l'influence du traitement comme dans l'observation de Favre ; dans tous ces cas, il ne s'agit que d'une pure analogie clinique avec la granulie tuberculeuse.

Dans la granulie pulmonaire syphilitique, ce sont les constatations histologiques, les preuves bactériologiques négatives et l'étude des réactions sérologiques et du contexte clinique qui sont les arguments en faveur de la cause de l'affection. Cliniquement, on se trouve en présence d'un malade tousseur depuis longtemps, très dyspnéique, cyanotique, à fièvre élevée, aux poumons envahis par des râles sous-crépitants sans foyers d'hépatisation ; l'évolution se fait en huit à dix jours vers la mort par asphyxie, véritable tableau de poussée granulique terminale chez un tuberculeux pulmonaire. Anatomiquement, il n'y a pas de lésions pulmonaires tuberculeuses ; mais on trouve des modifications ayant les caractères des lésions syphilitiques : dilatations bronchiques avec lésions anarchiques destructives ou reconstructives, avec hypergénèses élastiques et musculaires, larges bandes de sclérose dense avec infiltrations plasmocytaires, gommes. Un tissu conjonctif riche en cellules plasmatiques et parsemé de cavités tapissées d'un épithélium cubique du type bronchique (comme on le voit dans les scléroses pulmonaires syphilitiques) se substitue au tissu pulmonaire restant entre les gommes et les foyers de sclérose. Les granulations essaimées dans le parenchyme pulmonaire sont des amas nodulaires de plasmocytes dans les cloisons interalvéolaires ou des gommes syphilitiques de volume très variable. Les petites ont véritablement l'aspect de granulations tuberculeuses et simulent une lésion vasculaire. Pour Dechaume, les gommes en miniature sont aux grosses gommes ce qu'est la granulation aux tubercules volumineux et justifient par leur grand nombre et leur dissémination l'expression de syphilis pulmonaire granulique. L'existence d'une entité clinique est encore prouvée par les recherches bactériologiques négatives (absence de bacilles de Koch au niveau des lésions granuliques sur les coupes colorées par la méthode de Ziehl et résultats négatifs de l'inoculation au cobaye de fragments de parenchyme pulmonaire où la tuberculose pouvait être discutée), par le contexte clinique (stigmates d'une hérédité syphilitique ou atteinte d'autres organes par le tréponème).

Qu'il s'agisse de syphilis acquise ou héréditaire, la syphilis granulique ne se trouve que sur des poumons depuis longtemps frappés par le tréponème ; elle est comparable à la granulie terminale des tuberculeux avancés. Cela explique le caractère paroxystique de l'asphyxie qui est déclenchée par une congestion diffuse du poumon relevant directement de la syphilis sans infection secondaire. Pour Dechaume, la filiation des faits s'établit ainsi : d'abord poussée inflammatoire congestive localisée et récidivante se marquant par des foyers de broncho-alvéolite, des hémoptysies et aboutissant à la sclérose pulmonaire constamment évolutive ; réalisation ultérieure de gommules miliaires multiples (granulie), par oblitération vasculaire ; diminution consécutive de la capacité respiratoire du poumon par ces lésions scléro-gommeuses ; enfin poussée congestive et inflammatoire terminale réalisant la granulie suffocante.

En présence de toute granulie, dont l'origine tuberculeuse ne peut être prouvée, il y a tout intérêt à faire du traitement antisyphilitique.

Pneumoconioses.

Le mémoire de Policard (2) traite de l'introduction histo-physiologique à l'étude des pneumoconioses. L'action nocive des poussières s'exerce sur la nutrition du tissu pulmonaire ; elle donne lieu ensuite à des troubles de la fonction respiratoire. Selon l'étage des voies aériennes où tombent les poussières, les réactions sont différentes.

Schématiquement, il faut considérer les poussières dont le diamètre moyen est de l'ordre du centième de millimètre environ et celles dont le diamètre moyen est de l'ordre du micron. Les premières tombent d'une façon si lente que, dans les voies aériennes, le jeu de la pesanteur ne s'exerce pas ; car les particules sont prises dans des remous ; leur dépôt ne peut s'effectuer que par leur projection sur des surfaces visqueuses. Les secondes sont normalement affectées d'un mouvement brownien. Nous inhalons beaucoup de particules de poussières aussi bien à la ville qu'à la campagne, nous en rejetons une partie avec le mucus bronchique, nous en fixons dans le poumon une autre partie qui reste soit dans le tissu conjonctif, soit dans les éléments lymphoïdes; nou-

(1) *Arch. méd.-chir. app. resp.*, 1930, n° 2.

(2) *Arch. méd.-chir. app. resp.*, 1930, n° 1.

sommes tous, plus ou moins, des silicosiques ou des anthracosiques.

Les travaux de Trillat ont montré que certaines particules d'eau constituent des centres d'attraction pour d'autres poussières; ce fait, particulièrement important au point de vue pathologique, souligne le rôle favorisant des poussières vis-à-vis des infections (tuberculose, pneumonie surtout).

Les voies respiratoires supérieures (fosses nasales, trachée, bronches) contiennent du mucus « abiotique » normalement qui immobilise les microbes et sont entourées de tissu conjonctif avec un riche réseau de vaisseaux lymphatiques.

L'homme est, parmi les mammifères, un de ceux dont le développement en surface des fosses nasales est le plus restreint ; l'air arrive moins épuré à l'étage sous-jacent des voies aériennes que chez d'autres espèces animales (chevaux, chats). Dans les pneumoconioses industrielles, l'épuration se fait encore plus mal à cause de l'accélération de la respiration qui s'effectue en partie par la bouche, et à cause de l'irritation des fosses nasales par des émanations toxiques.

Normalement le mucus, qui revêt la trachée et les bronches, n'est qu'un vernis très mince ; les irritations augmentent sa viscosité et son effet protecteur. Les mouvements des cils de l'épithélium ramènent le mucus vers l'orifice naso-buccal. L'action des poussières sur la trachée et les grosses bronches hypertrophie les glandes et entraîne l'œdème et l'inflammation chronique de la muqueuse.

Dans les petites bronches, ayant de 1 à 5 millimètres de diamètre, les poussières provoquent la transformation des cellules épithéliales vibratiles en cellules caliciformes, la congestion et l'œdème du chorion, la migration des leucocytes qui entraînent les corps étrangers dans le chorion.

Au niveau des bronchioles, quand les muscles de Reissessen se contractent, l'épithélium se plisse, certaines particules minérales aux arêtes très vives peuvent blesser les cellules comprimées sur elles, et provoquer ainsi leur désintégration. Les poussières cheminent dans le tissu interstitiel, grâce à leurs aspérités qui leur permettent d'avancer toujours dans un sens sans pouvoir revenir en arrière. La média des vaisseaux constitue un obstacle infranchissable pour elles, alors que les pigments ferrugineux endogènes s'observent dans l'endartère et la média. Enfin les mouvements du poumon peuvent faciliter la progression des particules dans les cheminements du tissu conjonctif du stroma pulmonaire.

Dans les alvéoles, les cellules alvéolaires se détachent des parois. Après phagocytose des poussières, elles peuvent passer dans le stroma du poumon au niveau des dernières bronchioles. En outre, sous l'influence de l'irritation des parois par les poussières, il y a exsudation de plasma sanguin dans l'alvéole, puis organisation conjonctive du contenu alvéolaire dans lequel les phagocytes à poussière restent inclus ; ces faits interviennent fréquemment dans les pneumoconioses. Les poussières, selon leur nature, sont plus ou moins toxiques pour le protoplasma cellulaire : si le charbon de terre est très bien supporté par lui, par contre le quartz l'altère plus ou moins rapidement. En outre, les échanges gazeux respiratoires sont profondément modifiés du fait des altérations physiques ou chimiques de la couche superficielle liquide qui recouvre la paroi alvéolaire.

A. Policard, A. Magnin et Edme Martin (1) font une étude approfondie de l'expectoration chez les sujets soupçonnés de silicose pulmonaire. La présence de leucocytes polynucléaires neutrophiles et leur degré d'altération, la constatation d'éosinophiles, la présence de cellules à poussières minérales n'apportent pas une aide notable au diagnostic de la silicose pulmonaire ; il en est de même de la teneur en cendres des crachats, car il arrive que des sujets à forte teneur en cendres ne présentent pas de particules minérales dans leur expectoration. En somme, les renseignements fournis par l'étude des crachats ne font que confirmer des données étiologiques beaucoup plus faciles à obtenir autrement.

André Feil (2) montre que, parmi les pneumoconioses, la silicose est une des plus répandues. L'action mécanique produite par les grains de silice est tout à fait secondaire ; l'action chimiotoxique est essentielle, pour certains auteurs elle ne serait pas cantonnée aux poumons mais s'exercerait sur le foie et les reins. Les poussières siliceuses sont englobées par les macrophages qui s'agglomèrent dans les ganglions lymphatiques ou le tissu pulmonaire, déterminant une réaction des tissus voisins et aboutissant à des foyers de sclérose ou de pseudo-tubercules. Les plages de sclérose augmentent, des infections secondaires surtout par le bacille de Koch ont lieu. C'est la « phtisie des mineurs ». Prédisposent à l'affection : la concentration de poussière dans l'atmosphère, la durée de l'exposition, le pourcentage de la silice dans la poussière, les efforts intenses qui augmentent la ventilation pulmonaire, les maladies chroniques des bronches. Cliniquement, après cinq ou six ans d'exposition aux poussières, la maladie passe par deux phases : silicose pure et silico-tuberculose. Dans la période initiale, on note de la toux puis de la dyspnée, des douleurs thoraciques et de l'amaigrissement, l'ouvrier ressemble plus à un asthmatique qu'à un tuberculeux, la mort survient par insuffisance cardiaque progressive ou par passage à la deuxième phase de silico-tuberculose avec tous les caractères propres à cette infection. Fait à noter, l'interruption du métier n'arrête pas toujours le développement d'une silicose latente. La radiographie montre, dans la silicose simple, des lésions généralisées et distribuées symétriquement dans les deux tiers inférieurs des deux poumons ;

(1) *Presse médicale*, 28 juin 1930.
(2) *Presse médicale*, 10 septembre 1930.

au début, les foyers constituent un semis de petites taches ponctuées · plus tard, on a du marbrage. La répétition des examens radiographiques permet de dépister la tuberculose dès son début. D'après Feil, la silice joue un rôle essentiel dans les pneumoconioses

Kyste hydatique du poumon.

Le kyste hydatique du poumon sera étudié spécialement dans ce numéro. Mentionnons cependant la leçon clinique de H. Hartmann (1) et la communication de M. Bonniot (2) à propos de trois observations personnelles. Les signes radiologiques constituent une forte présomption, mais non une certitude absolue, car on peut en trouver d'analogues dans les tumeurs pulmonaires, les cavernes, les pleurésies enkystées ; le kyste peut avoir une image radiologique irrégulière, floue, non homogène. Le traitement des gros kystes et des kystes corticaux est d'ordre chirurgical. Les petits kystes parahilaires évoluent fréquemment d'une façon favorable par voie bronchique ; l'intervention est nécessaire si la surveillance du malade est insuffisante, si le volume de la collection augmente, si la rupture n'a pas été suivie d'une évacuation complète.

D'Œlsnitz et Carcopino (3) ont vu un kyste hydatique du poumon évoluer vers la guérison spontanée à la suite de vomiques hydatiques.

P. Hillemand, P. Chêne et F. Soules (4) font l'étude d'un cas de pyopneumothorax secondaire à un kyste hydatique du poumon.

Pour F. Papin (5), après les opérations pour kystes hydatiques du poumon, lorsque l'intervention s'est terminée par la fixation à la paroi et la marsupialisation ou le drainage de la cavité pulmonaire kystique, on peut observer des fistules persistantes au niveau de la thoracotomie ainsi faite. Les unes sont des fistules purulentes banales, les autres sont des fistules bronchiques, soit broncho-cutanées, soit broncho-cavitaires.

Les fistules broncho-cutanées simples, aboutissant d'une cicatrisation qui ne laisse persister qu'un petit orifice thoracique, sont sans gravité. Elles se ferment souvent seules en un laps de temps variant de quelques mois à un an et demi. Si néanmoins on croit devoir intervenir et si des cautérisations du trajet ne suffisent pas, on pourra essayer de fermer la fistule par résection de son orifice cicatriciel et suture en bourse recouverte d'un petit lambeau cutané.

Pour les fistules broncho-cavitaires avec cavité suppurante passée à la chronicité, le pronostic est plus sérieux. Ces cavités suppurantes offrent les mêmes inconvénients et les mêmes dangers que les cavités suppurantes résiduelles après opération d'empyème ou d'abcès pulmonaire : parois sclérosées et dures, incapables de s'affaisser, suppuration persistante, risques d'hémorragie ou de cachexie. Le véritable traitement de ces cas, c'est la thoracoplastie, comme pour les cavités d'empyème chronique.

En libérant le poumon ou en affaissant la paroi, on cherchera à fermer aussi la fistule bronchique par l'un des moyens nombreux utilisés dans les fistules bronchiques en général. Mais ce qui importe avant tout, c'est d'intervenir précocement avant que la sclérose des parois pulmonaires ait abouti à la constitution d'une cavité chronique à coque rigide.

(1) *Gaz. hôp.*, 30 avril 1930.
(2) *Soc. chir. Lyon*, 13 février 1930.
(3) *Soc. méd. hôp.*, 24 octobre 1930.
(4) *Presse médicale*, 29 novembre 1930.
(5) *Bordeaux chirurgical*, avril 1930.

Pneumopathies après traumatismes médullaires.

L. Cornil, A. Hamant et M. Mosinger (6) étudient les syndromes pulmonaires des sections physiologiques de la moelle épinière ; ils les distinguent en post-traumatiques précoces, critiques récidivants et infectieux progressifs.

Les syndromes pulmonaires post-traumatiques précoces reconnaissent deux mécanismes différents : le premier est caractérisé par des phénomènes bronchiques et des troubles vaso-moteurs le plus souvent associés, dont l'origine sympathique est évidente. Les auteurs relatent un cas d'œdème pulmonaire aigu par traumatisme médullaire. Il y a toujours une période de latence plus ou moins longue (quelques heures) entre le moment du traumatisme et le début des phénomènes broncho-pulmonaires aigus ; le début est brusque ; l'évolution se fait par accès paroxystiques. Les troubles subjectifs sont très variables : la toux, pénible et douloureuse, est parfois impossible ; il n'y a pas d'expectoration ; la dyspnée acquiert une intensité douloureuse. L'étude du fonctionnement vaso-moteur périphérique a montré des troubles notables de la vaso-régulation. Le syndrome critique précoce n'est pas immédiatement fatal.

L'infection caractérise le second mécanisme des syndromes précoces ; une broncho-pneumonie précoce se greffe sur les manifestations bronchiques et vasomotrices d'origine sympathique et entraîne rapidement la mort dans 92 p. 100 des cas.

Les syndromes critiques récidivants évoluent par crises plus ou moins espacées. L'observation rapportée montre des troubles sympathiques importants et des poussées congestives pulmonaires disparaissant en même temps que les troubles neurologiques.

Les syndromes infectieux sont caractérisés par un début insidieux qui a lieu une à sept semaines après l'accident et par la lenteur de leur évolution qui va de trois semaines à plusieurs mois. On en distingue deux formes : la première est progressive, la deuxième se fait par poussées successives.

Quel que soit le syndrome en cause, le siège du

(6) *Ann. méd.*, novembre 1930.

traumatisme est variable, le traumatisme ne lèse pas toujours des centres médullaires d'innervation sympathique pulmonaire (D^5-D_7). La moitié des malades a des antécédents pulmonaires, jouant probablement le rôle d'épine irritative qui déclenche des réflexes vasculaires anormaux. Ces syndromes sont à rapprocher des accidents respiratoires consécutifs aux laminectomies et à certaines myélites.

On peut donc distinguer les syndromes d'origine sympathique des syndromes infectieux. Les premiers sont caractérisés par des troubles bronchiques et vasomoteurs (congestifs et œdémateux), car ils s'accompagnent d'un dysfonctionnement du sympathique périphérique ; ils sont comparables aux syndromes succédant à certaines interventions sur le sympathique (ramisections lombaires ou cervicales) ; l'irritation du ganglion stellaire est suivie de phénomènes congestifs et œdémateux. Dans l'apparition du syndrome infectieux broncho-pneumonique deux facteurs principaux interviennent : l'hypersécrétion bronchique et la vaso-dilatation pulmonaire. Les auteurs concluent : dans le traumatisme médullaire, la lésion brutale et massive détermine une perturbation profonde de la vasomotricité du réseau sanguin destiné à l'hématose ; la vaso-dilatation peut d'ailleurs aller jusqu'à la rupture des capillaires et déterminer la formation de petits foyers hémorragiques, favorisant l'infection secondaire.

Pneumopathies rhumatismales.

Pour G. Caussade et André Tardieu (1), parmi les diverses pneumopathies observées au cours de la maladie de Bouillaud, il faut distinguer :

1° L'œdème aigu congestif du poumon par dilatation aiguë du ventricule gauche ou consécutif à la péricardite intense localisée au pourtour des troncs artériels avec atteinte des plexus nerveux périaortiques (Barbier) ;

2° L'œdème pulmonaire subaigu paroxystique et dyspnéisant (accidents pulmonaires cardiogènes de Pichon), consécutif à la dilatation de l'oreillette gauche, semblable à celui que l'on observe parfois en dehors de toute polyarthrite chez les sujets porteurs d'un rétrécissement mitral ;

3° La congestion pleuro-pulmonaire ou cortico-pleurite, véritable œdème infectieux rhumatismal du poumon, comparable, par ses caractères fluxionnaires, sa mobilité et la douleur qu'il entraîne, à un accès aigu rhumatismal localisé aux différents plans du thorax ;

4° Les infections broncho-pulmonaires dues à des germes secondaires (pneumocoques, le plus souvent).

De toutes ces pneumopathies, seule la cortico-pleurite est généralement et directement améliorée par la médication salicylée, administrée à hautes doses et de façon continue ou discontinue. Le salicylate paraît d'autant plus rapidement et complètement efficace dans le traitement des pneumopathies rhumatismales qu'il s'adresse à une cortico-pleurite dont les manifestations fonctionnelles et douloureuses accompagnées de sueurs profuses, sont plus voisines des manifestations fonctionnelles et algiques articulaires.

G. Caussade et Pierre Reynier (2) rapportent l'observation d'une cortico-pleurite monosymptomatique apparue après une crise de rhumatisme articulaire aigu dont les phénomènes fluxionnaires rétrocédèrent rapidement sous l'influence du salicylate de soude à hautes doses, mais qui laissa persister pendant plusieurs mois des frottements. Le salicylate sert donc de pierre de touche.

Mlle Scherrer (3) étudie les formes cliniques de la pleurésie rhumatismale, contemporaines des manifestations articulaires ou se produisant en dehors d'elles. Elle insiste sur la nécessité de dépister l'étiologie exacte de la réaction pleurale, qui n'est parfois pas rhumatismale. Dans la forme type, tout rappelle le caractère fluxionnaire de la maladie de Bouillaud ; la brutalité du début, l'évolution écourtée en quatre ou cinq jours, la nature du liquide riche en polynucléaires et en globules rouges font faire le diagnostic. Sans séquelles ordinairement, cette forme peut quelquefois laisser des rétractions thoraciques, ou se prolonger pendant plusieurs semaines, ou se localiser en pleurésies diaphragmatiques, médiastines ou interlobaires. Il est exceptionnel de rencontrer un épanchement purulent (comme dans l'observation de Grenet et Herman), ou hémorragique. Les pleurésies rhumatismales peuvent précéder les manifestations articulaires de deux jours à plusieurs mois. Le diagnostic est alors d'autant plus délicat avec la tuberculose, que le péritoine peut lui-même être intéressé par le processus infectieux. Chez l'enfant, les épanchements consécutifs aux défaillances cardiaques sont fréquents.

Le diagnostic de l'origine rhumatismale d'une pleurésie est aidé par : l'interrogatoire, les notions de fréquence de la participation pulmonaire, bilatéralité et fugacité de l'épanchement, coexistence de lésions endocarditiques et articulaires, parfois l'action du salicylate. L'examen du liquide est très important : cellules endothéliales, polynucléaires, faible teneur en albumine, indice réfractométrique au-dessous de 40 sont en faveur du rhumatisme. Seule l'inoculation au cobaye avec plusieurs passages permet d'éliminer la tuberculose, qui joue un rôle indiscutable dans l'apparition de certaines pleurésies étiquetées jusqu'alors rhumatismales au cours de la maladie de Bouillaud.

Lafforgue et Audrieu (4) montrent également que, dans la maladie de Bouillaud, il existe des pleurésies qui simulent cliniquement les pleurésies rhumatismales, mais qui se révèlent de nature tuberculeuse si l'on inocule le liquide pleural au cobaye, pour les-

(1) *Soc. thérap.*, 12 février 1930.

(2) *Soc. méd. hôp.*, 4 juillet 1930.
(3) Thèse Paris, 1930.
(4) *XXIe Congr. fr. de méd.*, Liège, 1930.

quelles le traitement salicylé est inopérant et dont la formule leucocytaire n'est pas toujours lymphocytique. Ce sont les formes de pleurésies tuberculeuses para-rhumatismales.

Epanchements pleuraux.

Langeron (1) a eu l'occasion d'observer une pleurésie droite chronique, apyrétique et de formule cytologique anormale, coïncidant avec la constatation ultérieure d'un kyste de l'ovaire gauche. Pendant six mois, malgré les ponctions répétées, l'épanchement se reproduisit. Seule l'extirpation du kyste de l'ovaire amena la disparition de la pleurésie et l'amélioration de l'état général.

P. Pruvost et Jean Quénu (2) rapportent l'observation curieuse d'un pneumothorax spontané non tuberculeux, consécutif à l'élimination intrapleurale, sans la moindre hémorragie et sans gangrène, d'un bloc pulmonaire gros comme la moitié du poing qui s'est produite à la suite d'une bronchite chronique avec sclérose et bronchiectasie, compliquée de pneumonie et de pleurésie purulente. Après une longue évolution marquée par des accalmies, puis (un an après le premier épisode) par une pleurésie purulente avec vomiques fétides, la guérison se manifeste par symphyse progressive. A cette occasion, les auteurs soulignent l'importance des ectasies bronchiques dans la genèse des pleurésies purulentes non tuberculeuses ; les lésions cicatricielles susceptibles de créer une perforation pulmonaire par chute d'escarre doivent être retenues comme causes de pneumothorax. Il ne faut pas détruire l'équilibre intrapleural établi lorsqu'il n'y a aucune gêne douloureuse ou respiratoire, même si le pneumothorax est fistulisé.

Laignel-Lavastine, Lévy-Bruhl et Miget (3) ont obtenu la guérison d'une pleurésie purulente à bacilles de Friedlander par pleurotomie suivie de siphonage de la cavité pleurale, chez un sujet débilité alcoolique ayant de l'insuffisance hépatique et des foyers pulmonaires bilatéraux. L'étude du germe montra qu'il s'agissait d'un bacille de Friedländer extrêmement virulent.

Traitement des suppurations pulmonaires.

Le nombre des communications, ayant trait à la thérapeutique des suppurations pulmonaires, est l'indice que malheureusement cette question n'est pas encore tranchée. Néanmoins l' « expectative armée » semble, du moins en ce qui concerne les abcès aigus, être le premier temps obligatoire, il faut savoir attendre quelques semaines ; ultérieurement, le traitement chirurgical paraît s'imposer. En cas de suppuration chronique, ce sont encore les méthodes palliatives qui ont la faveur en France. Nous passerons en revue tout d'abord la thérapeutique des dilatations bronchiques, puis les traitements médical et chirurgical des suppurations du parenchyme pulmonaire.

La thérapeutique des dilatations bronchiques de l'adulte (4) varie, pour Michel Léon-Kindberg, selon la forme de l'affection. Si la maladie remonte à l'enfance, succédant alors à une broncho-pneumonie prolongée, ou se développant sur une dysplasie congénitale de l'appareil bronchique, le traitement ne peut être que palliatif. Si l'ectasie fait suite, ou se développe en même temps qu'une affection destructive et sclérosante du poumon, on est alors par contre en présence de lésions circonscrites contre lesquelles on peut tenter une intervention chirurgicale : exérèse progressive en plusieurs temps (opérations d'Evart Graham) ou lobectomie, la collapsothérapie étant presque toujours sans effet. Mais la dilatation bronchique n'a pas un pronostic immédiatement grave comme les interventions chirurgicales; aussi préfère-t-on le plus souvent avoir recours aux méthodes bronchoscopiques, qui permettent une longue survie.

P. Lereboullet, Lelong et Benoist (5) ont vu un abcès du poumon à staphylocoques dorés guérir sous l'influence de l'auto-vaccinothérapie chez un nourrisson de dix mois.

Etienne May et A. Soulas (6) rapportent trois observations longtemps suivies d'abcès du poumon, avec état général précaire, traités avec l'aide de la bronchoscopie. L'aspiration bronchoscopique, avec injection et lavages médicamentaux, a donné des résultats rapides et a favorablement agi sur l'état général, la courbe thermique et la courbe des crachats. Mais la guérison clinique ne s'accompagne pas d'un nettoyage radiologique parfait ; il subsiste des dilatations bronchiques, ou peut-être de petits abcès bronchiectasiques susceptibles de se rallumer et nécessitant, de ce fait, une surveillance prolongée. La bronchoscopie est une méthode de choix dans le traitement des abcès pulmonaires ; les résultats à en attendre seront d'autant meilleurs qu'on y aura recours d'une façon plus précoce.

A. Soulas (7) expose le traitement bronchoscopique des abcès du poumon, la conduite à tenir et les résultats. Cette thérapeutique ne peut pas être appliquée aux sujets ayant une affection cardiaque ou rénale grave, un volumineux anévrysme aortique, de la tuberculose pulmonaire en poussée évolutive, une hémoptysie abondante et récente, une affection pleuro-pulmonaire aiguë. Les suppurations consécutives aux corps étrangers sont facilement curables. La situation de la cavité suppurée est très importante : parahilaire, elle est une indication pour la bronchoscopie; juxta-pariétale, elle

(1) *Soc. méd. hôp. Lyon*, 13 mai 1930.
(2) *Arch. méd.-chir. app. resp.*, 1930, n° 3.
(3) *Soc. méd. hôp.*, 30 mai 1930.

(4) *Prat. méd. franç.*, février 1930, A.
(5) *Soc. méd. hôp.*, 11 juillet 1930.
(6) *Soc. méd. hôp.*, 21 mars 1930.
(7) *Soc. méd. hôp. Lyon*, 17 juin 1930 ; *Prog. méd.*, 9 août 1930.

appelle l'acte chirurgical ; en fait, tout dépend de l'état de la bronche de drainage. L'abcès unique est d'un bon pronostic ; la présence de plusieurs cavités dans une plage de sclérose est souvent une cause d'échec, comme la chronicité. L'élément bactériologique est de première importance.

L'expérience technique est fondamentale ; l'intervention doit être faite par un spécialiste. Le premier examen bronchoscopique (prudent et rapide) est très important ; confirmant le diagnostic, il permet de procéder au nettoyage bronchique. Ultérieurement, les manœuvres sont destinées à provoquer l'évacuation des sécrétions pour obtenir l'affaissement rapide de la poche, par des attouchements adrénalinés, des cautérisations, de prudentes instillations, l'ablation de petites végétations, la dilatation prudente d'une bronche secondaire. A ce moment, on doit décider si le traitement bronchoscopique doit céder le pas au traitement chirurgical ou être continué. Dans les abcès aigus ou subaigus, au bout de six à sept semaines, après trois à six séances bronchoscopiques, la guérison peut survenir ou bien l'état général s'améliore, la température est normale, la toux et l'expectoration ont disparu. Parfois, si la guérison clinique est parfaite, les images radiographiques montrent des séquelles bronchiques fréquentes, surtout dans les abcès chroniques. Il importe alors de continuer la surveillance bronchoscopique pendant six mois ou un an, car on doit craindre les récidives.

Dans les cas anciens, abcès généralement putrides avec lésions de sclérose étendue, il ne peut s'agir que d'un traitement d'entretien palliatif ; par des aspirations bronchoscopiques associées à des injectons intrabronchiques, on modifie l'expectoration, on fait disparaître la fétidité, on conserve pendant longtemps un bon état général, on retarde l'évolution.

La bronchoscopie peut donc revendiquer une large place dans le traitement des abcès du poumon : dans les cas aigus, elle permet une guérison rapide et complète ; dans les cas chroniques, c'est un moyen conservateur.

P. Armand-Delille et J. Boudinesco Weiss (1), à propos de deux observations d'enfants atteints de gangrène pulmonaire, guéris l'un par injections intraveineuses de novarsénobenzol et l'autre par pleurotomie, pensent qu'il faut soutenir l'état général, faire de la sérothérapie que l'on doit abandonner si elle n'entraîne pas une baisse notable de la température dans les quarante-huit heures, et lui substituer dans ce cas la thérapeutique arsenicale aidée d'injections intratrachéales d'huile goménolée ; le traitement chirurgical ne doit intervenir qu'après échec de ces procédés.

Esbach (2) signale deux cas d'abcès gangreneux typiques du poumon dont l'évolution a été entièrement modifiée par les injections intratrachéales de lipiodol. La répétition des injections amena une amélioration, puis la guérison complète et paraissant définitive. Avant de tenter une intervention chirurgicale, il serait donc utile d'avoir recours à ce mode de traitement.

M. Léon-Kindberg et A. Soulas (3) confirment leurs premières impressions sur la méthode bronchoscopique dans le traitement des abcès du poumon. Minime intervention, la bronchoscopie (dénuée de tout risque en l'absence de lésions tuberculeuses évolutives ou d'hémoptysie) paraît toujours devoir être mise en œuvre, soit qu'elle ne constitue qu'un instrument d'exploration, soit qu'elle réalise le traitement efficace, soit qu'elle ouvre la voie à la chirurgie en la rendant moins redoutable.

J. Guisez (4), qui a été un des premiers, non seulement en France mais à l'étranger, à pratiquer le traitement par les voies naturelles des suppurations intrapulmonaires, distingue parmi ces suppurations : d'une part, celles consécutives aux corps étrangers aboutissant à la guérison cinq à six jours après l'extraction si le cas est récent, ou bien pour lesquelles les méthodes directes ne donnent rien si le cas est ancien, et d'autre part, les suppurations reconnaissant une autre étiologie. Il a constaté un échec complet dans toutes les vieilles suppurations des bronches. Tout en reconnaissant une grande valeur à la bronchoscopie, Guisez lui préfère la méthode des injections massives quotidiennes, bien supérieure aux bronchoscopies qui, plus traumatisantes, doivent être plus espacées.

Baumgartner et Etienne Bernard (5), à l'occasion de la présentation d'un malade opéré pour un abcès gangreneux de la partie moyenne du poumon, insistent sur la nécessité d'opérer précocement les abcès gangreneux, dès que le diagnostic en est fait ; sur l'inopportunité d'un pneumothorax d'essai ; sur la nécessité d'opérer en deux temps, à l'anesthésie locale, le malade assis. La précocité de la décision de l'intervention, le repérage radiologique précis avant le premier temps et renouvelé entre le premier et le deuxième temps, les progrès actuels de la technique dans cette chirurgie pulmonaire, sont des éléments de succès pour le traitement de l'abcès gangreneux, contre lequel toute autre thérapeutique semble illusoire.

R. Fontaine et F. Orban (6) mentionnent la guérison après phrénicectomie d'un abcès aigu du lobe inférieur du poumon droit apparu à la suite d'une broncho-pneumonie grippale. L'évolution durait depuis deux mois, quand l'intervention amena rapidement l'amélioration locale et générale.

Léon-Kindberg et Robert Monod (7), après avoir rapporté trois observations, discutent les indications chirurgicales dans les suppurations pulmonaires.

(1) *Gaz. méd. de France*, 15 janvier 1930.
(2) *Soc. méd. hôp.*, 11 juillet 1930.
(3) *Presse médicale*, 22 novembre 1930.
(4) *XLIIIe Congr. franç. d'O.-R.-L.*, octobre 1930.
(5) *Soc. méd. hôp.*, 21 mars 1930.
(6) *Gaz. hôp.*, 11 juin 1930.
(7) *Soc. méd. hôp.*, 4 avril 1930.

1° Au début, devant un abcès aigu, qu'il soit simple ou fétide ou putride, qu'il soit collecté ou diffus, il faut savoir attendre : la guérison spontanée se produit dans 20 à 30 p. 100 des cas. Mais l'abstention ne doit être que provisoire : après un laps de temps maximum de six semaines à deux mois, l'abcès devient du ressort de la chirurgie. Les auteurs se montrent extrêmement sceptiques sur les thérapeutiques médicales qu'on peut mettre en œuvre en attendant : sérums, vaccins, arsénobenzol, etc.

Seule l'émétine, mais uniquement au cas d'abcès dysentérique, peut avoir une action remarquablement rapide. Dans le doute, on devra donc toujours en tenter l'application.

2° Après ces deux mois, comment décider de l'intervention la plus favorable?

A. Premier cas : il s'agit d'une collection suppurée véritable, d'un abcès de type banal. L'opération de choix est la pneumotomie avec drainage ; elle doit être réalisée en plusieurs fois, lentement, le premier temps étant consacré à la préparation de la paroi. Les auteurs, qui insistent également sur les méticuleux soins post-opératoires, se servent exclusivement du bistouri électrique, de l'anesthésie générale au chlorure d'éthyle.

La collapsothérapie ne leur paraît avoir que des applications exceptionnelles. Le pneumothorax artificiel doit être rejeté.

B. S'agit-il de suppuration diffuse? La guérison ne peut être obtenue que par l'exérèse complète des tissus malades. Deux procédés sont possibles : tout d'abord la lobectomie réglée que les auteurs rejettent comme dangereuse et presque toujours impraticable ; ensuite l'exérèse progressive, du type Sauerbruch-Wart Graham, à laquelle vont toutes leurs préférences. La multiplication des temps opératoires, l'emploi du bistouri électrique, l'usage de l'anesthésie générale au chlorure d'éthyle en ont permis l'heureuse application dans le cas remarquablement grave qu'ils ont rapporté.

Quant aux méthodes bronchoscopiques, dont les auteurs ont usé à plusieurs reprises, elles ne paraissent pas à proprement parler curatives ; mais, mises en œuvre dès le début ou après l'intervention, elles peuvent apporter une aide précieuse à la chirurgie ; en outre, pour les cas anciens, chroniques, si l'on recule devant les risques opératoires, elles peuvent constituer une thérapeutique palliative assez efficace. Il serait en tout cas nécessaire qu'elles entrassent, en France, comme en Amérique, dans la routine de l'examen et du traitement des affections pulmonaires.

E. Sergent, Baumgartner et Kourilsky (1) rappellent que, dans leur travail présenté à l'Académie de médecine en février 1929, ils ont longuement discuté les principes directeurs du traitement des suppurations pulmonaires et que leurs conclusions ont été adoptées depuis.

J. Hutinel et Kourilsky (2) insistent sur la nécessité, en matière d'abcès du poumon, de savoir attendre avant d'intervenir chirurgicalement. Il ne faut pas opérer avant un délai d'un mois et demi. Ils ont vu guérir rapidement un abcès putride embolique du lobe supérieur du poumon droit après un traitement par l'émétine et l'auto-vaccinothérapie. La guérison par l'émétine n'est pas une preuve de la nature amibienne de l'abcès. Seul un nettoyage radiologique absolument parfait permet de parler de guérison ; quand il reste des indices de sclérose, il peut persister des amas microbiens capables de se réveiller.

A. Bernou, H. Fruchaud et Raymond Bernard (3) décrivent minutieusement la technique de la thoracoplastie du sommet avec apicolyse par voie postérieure. En général, cette intervention se réalise sans phrénicectomie préalable. Quoique cette opération soit surtout dirigée contre : 1° les vieilles lésions ulcéro-fibreuses de l'apex sur lesquelles la rétraction, depuis longtemps fixée par un tissu conjonctif épais et rigide, n'a pu fermer une cavité suppurante, ni tarir une expectoration riche en bacilles de Koch, et 2° les larges cavités des sommets, véritables évidements apexiens, il nous semble intéressant de mentionner cette technique à cause des services qu'elle peut rendre dans les suppurations pulmonaires chroniques. Le shock et l'immobilisation post-opératoire de l'hémithorax sont réduits au minimum grâce à l'hémostase soignée et l'incision spéciale aux auteurs qui permet un abord très facile des côtes. Après préparation du malade par l'ingestion de somnifène et une injection de morphine, on fait l'anesthésie à la scurocaïne de la totalité des téguments, muscles et nerfs intercostaux, des muscles trapèze et angulaire au niveau de leur insertion sur l'omoplate et des muscles de la fosse sous-scapulaire. L'opéré est mis en décubitus latéral, la tête un peu plus haute que les pieds. L'incision part du niveau même de l'épine de l'omoplate, court parallèlement au bord spinal de cet os, se recourbe en dehors très loin, encadre complètement la pointe de l'omoplate et dépasse de 4 centimètres la verticale passant par cette pointe. Cette incision coupe le grand dorsal, ce qui permet l'écartement en dehors, la bascule et l'ascension verticale de l'omoplate. Une autre incision minime du trapèze permet un accès facile et large sur la première côte. Lors de l'intervention, il faut éviter le moindre suintement sanguin, facteur d'hématome. La première côte libérée à la rugine est coupée en avant du scalène au voisinage de l'articulation chondro-costale, ce qui réalise une excellente apicolyse. Les suites opératoires sont bonnes, la rétraction thoracique se complète en deux ou trois mois, la rétractibilité pulmonaire suffit à l'assurer lorsque les résections costales ont été pratiquées longues, lorsque la section interne est faite au ras du rachis et lorsqu'une bonne apicolyse a été pratiquée.

(1) *Soc. méd. hôp.*, 9 mai 1930.

(2) *Soc. méd. hôp.*, 7 novembre 1930.

(3) *Arch. méd.-chir. app. resp.*, 1930, n° 3.

LE DIAGNOSTIC DE LABORATO RE ET LE TRAITEMENT DU KYSTE HYDATIQUE DU POUMON

(Etude d'un cas de toxicité enclose)

PAR

le Dr L. de GENNES
Médecin des hôpitaux de Paris.

Le kyste hydatique du poumon est assez rare en France pour qu'on n'y pense guère en présence d'un syndrome liquidien d'une base pulmonaire. Il n'est cependant guère d'affection dont le diagnostic précoce soit plus utile, puisqu'un traitement chirurgical bien conduit peut et doit en transformer le pronostic.

Aussi doit-on toujours demander aux réactions de laboratoire, recherche de l'éosinophilie, étude des réactions de Weinberg et de Casoni, les certitudes que la clinique et la radiologie sont parfois impuissantes à fournir.

Ces réactions sont parfois dissociées. Leur apparition est souvent tardive. Il existe enfin des cas, que Chauffard et Cl. Vincent avaient décrits sous le nom de kystes à toxicité enclose, où toutes ces réactions restent négatives malgré l'existence d'une formation liquidienne considérable. Ces cas semblent, d'après Escudero et les autres auteurs argentins, se montrer plus fréquents dans les kystes pulmonaires que dans l'echinococcose hépatique.

Aussi nous a-t-il paru intéressant de rapporter une observation que nous avons pu étudier dans le service du professeur Bezançon (1), dans laquelle toutes les réactions biologiques sont restées négatives jusqu'au jour où une ponction exploratrice est venue presque expérimentalement libérer la toxicité enclose et sensibiliser l'organisme.

Il s'agit d'un ancien colonial, M. B..., âgé de trente-trois ans qui traîne depuis trois ans un syndrome liquidien de la base droite, douloureux, apyrétique, sur lequel on n'a pu faire un diagnostic précis.

Celui de kyste hydatique, plusieurs fois proposé, a toujours été rejeté en raison de l'absence d'éosinophilie, de la négativité des réactions de Weinberg et de Casoni.

Le malade vient consulter le 6 juillet 1930 pour un point de côté de la base droite.

Le début de ces accidents remonte à trois ans. A ce moment, le malade, en service au Maroc, ressentit pour la première fois une douleur assez vive siégeant au niveau des neuvième et dixième côtes de l'hémithorax droit. Cette douleur, d'abord légère, survient de façon intermittente par phases de quatre à cinq jours. Elle n'est influencée ni par la toux, ni par la respiration, ni par les mouvements du malade. Celui-ci continue son travail et attribue cette douleur à une blessure par balle survenue pendant la guerre et ayant, deux ans plus tard, provoqué une intervention (extirpation de la balle logée sous le diaphragme après avoir traversé le poumon).

Il n'y a ni toux, ni dyspnée, ni expectoration. Le médecin consulté à plusieurs reprises fait le diagnostic de névralgie intercostale et prescrit des pointes de feu.

Pendant deux ans et demi, cet état reste inchangé, mais cependant les crises douloureuses se rapprochent, l'état général s'altère, l'appétit disparaît, Le malade s'amaigrit de plus de 10 kilogrammes.

Il y a six mois, au cours d'un accès de toux, le malade ressent brusquement au même point une douleur très violente qui le réveille et le force à s'asseoir sur son lit. Dès lors, la douleur devient beaucoup plus vive, et s'installe en permanence dans la région de la dixième côte droite, tantôt en avant, tantôt en arrière.

Cette douleur présente des caractères bien particuliers : elle survient presque exclusivement quand le malade est debout, elle diminue un peu quand le malade s'assied ou s'adosse. Elle disparaît quand il se couche sur le côté droit.

Antécédents. — Méningite cérébro-spinale à dix-neuf ans.

Pas de paludisme.

Pas de dysenterie.

Pas de syphilis.

Le malade n'a jamais vécu avec des troupeaux, ni avec des chiens.

Il n'a jamais souffert du foie.

Le 31 juillet 1930, le malade voit un médecin qui l'ausculte et trouve à la base droite un syndrome liquidien : matité, silence respiratoire, abolition des vibrations.

Il pratique une radio qui montre une opacité de toute la base droite.

Il pense à la possibilité d'un kyste hydatique, mais ce diagnostic est rejeté en raison de la négativité absolue de tous les examens de laboratoire : il n'y a en effet pas d'éosinophilie (1 p. 100). La réaction de Weinberg est négative, la réaction de Casoni négative. On conclut donc à l'abstention.

(1) Cette observation a fait l'objet d'une leçon clinique du professeur Bezançon.

Mais le malade souffrant toujours décide de s'embarquer pour consulter à Paris.

A l'examen, le 28 août 1930, il présente toujours les mêmes signes, mais son état général s'est altéré, l'amaigrissement s'est accentué. La face est pâle, l'appétit nul. Il n'y a pas fièvre.

Il est à remarquer que, malgré l'existence du syndrome liquidien de la base droite, le malade *ne présente aucune dyspnée* (la veille de sa visite, il est monté *à pied* au deuxième étage de la Tour Eiffel). Il n'y a ni toux, ni expectoration, mais le malade présente une sialorrhée abondante survenant par crises.

A l'examen :

L'hémithorax droit est légèrement distendu, les côtes écartées et immobiles.

Le jeu de la respiration diaphragmatique semble très diminué de ce côté.

La percussion rencontre une grosse matité. Matité absolue en arrière occupant toute la base et remontant jusqu'au bord inférieur de la neuvième côte.

En avant, la matité moins nette se confond avec celle du foie qu'elle élève de trois travers de doigt environ.

Dans toute cette zone, les vibrations sont abolies.

A l'auscultation, silence absolu de toute la base. Il n'y a pas de souffle. On ne trouve ni égophonie, ni pectoriloquie aphone.

A la radioscopie, on constate une ombre immobile occupant toute la base. Son bord supérieur presque horizontal, coupe la huitième côte sur la ligne axillaire, la neuvième à la pointe de l'omoplate ; il est immobile avec les mouvements du malade.

Le diaphragme du côté malade est peu mobile, mais en faisant respirer le malade à fond, on voit se dessiner le sinus clair, aigu, exempt de tout liquide.

On voit alors s'esquisser l'image du bord inférieur de l'ombre qui paraît arrondie et convexe en bas.

L'histoire du malade, la persistance d'un syndrome liquidien apyrétique depuis trois ans, l'image radioscopique, sont bien le fait d'un kyste hydatique.

La radiographie confirme les données de la scopie et montre une image arrondie obscurcissant la base droite et laissant intacte la clarté du sinus.

Il n'existe pas de signes pulmonaires au-dessus de la tumeur ni dans le poumon opposé.

Le foie est normal à la palpation comme à la radio.

Par ailleurs, tous les autres organes sont normaux :

Rate normale.

Rein droit un peu abaissé.

Rien au cœur.

Réflexes normaux, réactions pupillaires normales.

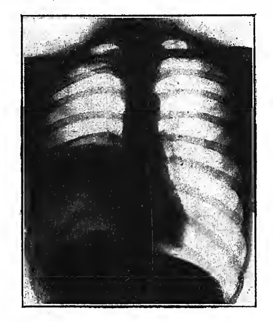
Wassermann négatif.

Il n'y a dans les urines aucun élément pathologique.

Un nouvel examen de sang montre :

Globules rouges	3 800 000
Globules blancs	8 000
Polynucléaires neutrophiles	78 p. 100.
Eosinophiles	1 —
Grands mononucléaires	3 —
Moyens mononucléaires	8 —
Lymphocytes	10 —

Le 1er septembre 1930, on pratique une ponction exploratrice en arrière entre la neuvième et la dixième côte. A 6 centimètres de profondeur, l'aiguille retire en abondance un liquide eau de roche, que l'examen chimique montre riche en sel (5 p. 1 000), peu riche en albumine (moins de 6 grammes) et que l'examen microscopique montre exempt de crochets et de vésicules filles. Le liquide retiré semble donc acéphalocyste.



Kyste hydatique du poumon lobe inférieur droit (fig. 1).

Le soir de la ponction exploratirce, la température, jusque-là normale, s'élève à 38°,5. Le malade ressent un léger malaise qui s'efface rapidement.

Le 2 septembre, un examen de sang montre :

Globules rouges	3 950 000
Globules blancs	8 600
Polynucléaires neutrophiles	78 p. 100.
Eosinophiles	8 —
Basophiles	0 —
Grands mononucléaires	2 —
Moyens mononucléaires	7 —
Lymphocytes	5 —

Neuf jours après la ponction, éclate une poussée d'urticaire généralisée qui persiste pendant huit jours, évoluant par poussées successives d'intensité décroissante.

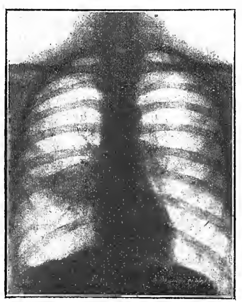
Le 13 septembre 1930, le Dr Braine opère le malade en deux temps :

1° Résection sur 10 centimètres de la huitième côte en arrière.

On constate que le poumon n'est que très peu adhérent à la plèvre.

Ponction du kyste. Evacuation de liquide eau de roche absolument clair.

Fixation du poumon à la paroi par catgut sur une étendue d'une pièce de 5 francs.



Kyste hydatique du poumon lobe inférieur droit après opération (fig. 2).

Injection de formol à 5 p. 100 (70 centimètres cubes) après évacuation partielle du kyste.

Dans les suites de l'opération, au deuxième jour, on observe une ascension de température, toux quinteuse, expectoration peu abondante mais un peu sanglante. Fatigue et angoisse. Après cinq à six jours, la fièvre tombe.

2° Le 20 septembre 1930, ouverture du kyste fixé à la paroi. Evacuation de 300 grammes de liquide louche, grisâtre, non fétide, opalescent, sans qu'on constate l'existence de vésicules filles.

On laisse en place un large drainage de la poche par lames de caoutchouc.

Quatre jours après on observe l'évacuation spontanée par la brèche de toute la membrane mère qui présente un aspect de chiffon mouillé, opaque, blanchâtre. Cette évacuation s'accompagne d'un crochet fébrile.

L'examen histologique de la poche montre (Dr Delarue) :

La paroi du kyste histologiquement constituée par une membrane anhiste peu colorable, doublée en dehors par une mince couche de tissu collagène fasciculé. Quelques éléments cellulaires inflammatoires se disposent çà et là entre les faisceaux conjonctifs : polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes. Parmi ces éléments, il en est peu qui soient éosinophiles.

Tout à la périphérie de la paroi examinée se disposent de nombreux éléments musculaires striés, lesquels représentent sans nul doute les points d'attache pariétaux de la paroi kystique.

A courte distance de la membrane anhiste se voit une vésicule proligère typique.

Les suites opératoires sont simples : le malade souffre pendant huit jours très vivement de tout l'hémithorax. La brèche pulmonaire suinte abondamment. Le malade tousse chaque matin et rejette une expectoration muqueuse, non purulente.

Pendant cette période, on observe un peu de fièvre, mais pas d'urticaire, dont on voit cependant reparaître quelques vésicules dès que la température retombe à 37°.

Le 18 octobre un nouvel examen de sang montre :

Globules rouges	950 000
Globules blancs	17 600
Polynucléaires neutrophiles	76 p. 100.
Eosinophiles	5 —
Basophiles	0 —
Grands mononucléaires	3 —
Moyens mononucléaires	10 —
Lymphocytes	6 —

Dans les jours qui suivent, la malade est bien portant et apyrétique.

La brèche pulmonaire cicatrise progressivement, mais suinte encore légèrement.

Le malade souffre encore un peu du côté droit quand il tousse.

La radio montre seulement une plage nuageuse à l'emplacement de l'ancien kyste.

Le 13 novembre, un dernier examen de sang montre la persistance d'une forte éosinophilie.

La réaction de Weinberg, qui jusqu'à l'intervention s'était toujours montrée négative, est

maintenant *très fortement* positive (Guillaumin).

L'état général est excellent. Le malade a engraissé de 5 kilogrammes. Il sort sur sa demande pour retourner au Maroc .

***

Cette observation nous a paru présenter plusieurs faits intéressants.

C'est tout d'abord au point de vue clinique la persistance pendant plus de trois années d'une collection kystique considérable admirablement tolérée et dont le seul signe important était la douleur.

Encore cette douleur n'apparaît-elle que dans certaines conditions et disparaît-elle quand le malade s'adosse, ou se couche sur le côté droit. Tout se passe comme si la douleur était provoquée par le tiraillement de la masse kystique sur son pédicule broncho-vasculaire.

C'est ensuite, malgré les dimensions considérables du kyste, l'absence de dyspnée qui permettait au malade les efforts d'ascension les plus considérables sans qu'il en fût autrement gêné dans sa respiration. Cette absence de dyspnée signalée par plusieurs auteurs au cours des kystes pulmonaires est un fait très remarquable et qui peut apporter son appoint au diagnostic clinique lorsque celui-ci hésite entre une collection pleurale et une collection kystique.

C'est aussi, à l'auscultation, l'absence totale de souffle, d'égophonie, de pectoriloquie aphone contrastant avec l'existence d'une énorme masse liquidienne.

C'est la nécessité d'examiner le malade à la radioscopie en *inspiration forcée* qui seule permet de découvrir un cul-de-sac aigu et clair exempt de tout liquide et de porter ainsi presque à coup sûr le diagnostic de formation kystique.

C'est enfin et surtout la négativité complète et persistante de tous les examens de laboratoire, qui pendant plus de trois ans a fait rejeter le diagnostic de kyste hydatique et différer l'intervention.

***

La négativité des réactions de laboratoire au cours de l'évolution d'un kyste hydatique n'est pas un fait nouveau.

L'éosinophilie est de toutes ces réactions la plus infidèle. Elle manquerait, d'après Weinberg, dans plus de la moitié des cas. D'autre part, elle ne saurait constituer un signe pathognomonique de la maladie, puisqu'elle se retrouve dans toutes les helminthiases, dans la plupart des autres parasitoses, dans un grand nombre des cas d'asthme (Bezançon et de Jong) et plus accessoirement dans certaines formes de tuberculose, dans la lèpre, dans les dermatoses prurigineuses.

Aussi la découverte d'une éosinophilie importante dans le sang d'un malade suspect d'échinococcose n'a-t-elle d'intérêt diagnostique qu'au cas où un examen approfondi permet d'éliminer toutes autres causes pouvant modifier la formule leucocytaire.

L'étude du sérum est beaucoup plus précieuse puisqu'elle permet, dans les cas heureux, de déceler la présence d'anticorps vraiment spécifiques.

Nous ne ferons que citer les recherches de Fleig et Lisbonne qui avaient trouvé en 1907, en traitant le sérum d'un enfant atteint d'échinococcose avec du liquide de kyste hydatique humain, une réaction très nette de précipitation, alors que ce liquide ne donnait pas de précipité avec les autres sérums. Ils en avaient conclu que le phénomène constaté était bien spécifique et que le précipito-diagnostic était un moyen de diagnostic de l'échinococcose. Leur observation n'a été confirmée ni par Barnabeï (1907), ni par Bettancourt (1908).

Cependant de nouvelles recherches faites en collaboration avec Horey, Wellsh et Shapman donnaient des résultats favorables (20 cas positifs sur 59 observations de kyste hydatique). Depuis, dans une étude très complète, Weinberg n'a trouvé que 12 cas positifs sur 81 kystes observés. Il semble donc que cette réaction, pour intéressante qu'elle soit, reste sans portée pratique.

Il n'en est pas de même de la *réaction de fixation*. Ghedini (1906) eut le premier l'idée de rechercher les anticorps spécifiques dans le sérum des porteurs de kyste hydatique.

Après lui, Weinberg et ses collaborateurs, Boidin, Paron, Vieillard à Paris, Apphatie et Lorenz à Buenos-Ayres, ont repris l'étude de cette réaction. Weinberg et Paron ont non seulement montré qu'elle était parfaitement spécifique, mais ils ont rendu la méthode pratique en remplaçant le liquide hydatique humain par du liquide hydatique de mouton. Dans la statistique publiée par Weinberg en 1921, sur 313 cas de kyste hydatique, on trouvait 258 réactions positives, 8 réactions faiblement positives et 47 réactions négatives. Dans ces cas de réactions négatives, Weinberg et Boidin expliquaient l'absence d'anticorps spécifiques dans le sérum par l'imperméabilité à ces anticorps de la membrane hydatique.

Après intervention, ils virent toujours appa-

raître ces anticorps de dix à dix-huit jours apsp l'ouverture du kyste.

Chauffard et Vincent, Schoo, Skatchewsky, Hertz, ont vu la réaction positive apparaître après quatre à six jours.

Weinberg rapporte un fait intéressant, qui montre bien que ces faits négatifs ne sont pas dus à l'absence de réaction d'un organisme incapable de fabriquer des antiocprs, mais bien à l'imperméabilité de la membrane kystique.

En effet, la réaction de fixation cesse d'être négative si l'on incise le kyste. Elle reste négative au contraire, si le kyste hydatique a pu être enlevé en entier par le chirurgien.

Un autre fait montre que tantôt la paroi du kyste se laisse traverser, tantôt reste imperméable à certaines substances. Alors que les agglutinines traversent habituellement la membrane kystique et se retrouvent dans le liquide, Troisier a pu montrer chez une typhique, atteinte d'un kyste hydatique à réaction de Weinberg négative, l'absence d'agglutinines dans le liquide du kyste dont la membrane se montrait imperméable de dehors en dedans, comme de dedans en dehors.

Il n'existe aucun rapport entre le volume du kyste et la positivité des réactions de laboratoire. Par contre, il semble, d'après Escudero, que la toxicité enclose soit plus fréquente dans les kystes pulmonaires que dans les kystes hépatiques.

L'intradermo-réaction pratiquée avec un liquide de kyste hydatique avait été pratiquée déjà par Boidin et Laroche. Mais c'est aux recherches de Casoni qu'on doit d'avoir introduit dans la pratique cette méthode de diagnostic simple et pratique. C'est elle qui, d'après les statistiques de Bird en Australie, de Pocadas, Cranwell, Escudero en Argentine, donnerait les résultats les plus constants. Ils estiment à plus de 80 p. 100 le nombre des intradermo-réactions positives au cours des kystes hydatiques confirmés.

Entre ces trois réactions principales, il n'existe pas toujours un parallélisme absolu. Cette dissociation des réactions a permis à Chauffard et Cl. Vincent de distinguer trois types biologiques de l'échinococcose : formes complètes, formes dissociées, et formes entièrement latentes.

C'est à cette dernière forme qu'appartient notre observation, qui réalise le type parfait de la toxicité enclose.

Son étude nous a paru intéressante à plusieurs points de vue.

Le fait le plus particulier est l'apparition de l'éosinophilie, qui apparaît brusquement (8 p. 100) le lendemain même de la ponction. On ne peut dire qu'elle soit le témoin des phénomènes anarèhylactiques, puisque ceux-ci n'apparaîtront que plus tard, mais bien de l'intervention dans l'organisme des toxines parasitaires.

C'est en effet neuf jours plus tard, après un temps d'incubation voisin de celui de la maladie du sérum, qu'apparaissent brusquement les accidents de choc et les phénomènes urticariens.

Nous n'avons pu, faute d'antigène, pratiquer immédiatement la réaction de Weinberg et c'est seulement après l'intervention que, étudiée par Ch.-O. Guillaumin, elle se montra très fortement positive. Nous avons eu depuis des nouvelles du malade qui, de retour au Maroc, a pu faire pratiquer de nouvelles réactions : trois mois après l'intervention, l'éosinophilie a disparu (1 p. 100), mais la réaction de Weinberg persiste. Fait intéressant, alors que l'éosinophilie ne se manifeste plus, le malade présente encore de temps à autre des poussées urticariennes, ce qui semble bien montrer qu'il existe une dissociation entre l'éosinophilie témoin de la parasitose et la sensibilisation anaphylactique qui continue de se manifester alors que la source des toxines parasitaires a disparu. Il est probable que, chez notre malade, l'intrusion dans l'organisme des antigènes hydatiques a déterminé, comme il arrive souvent, une poly-sensibilisation qui n'a plus rien de spécifique.

***

Le traitement des kystes hydatiques du poumon est aujourd'hui bien réglé.

Jusqu'à la fin du siècle dernier, ce traitement restait presque toujours abstentionniste. En 1893, Bezon, le premier, insistait sur la nécessité de l'intervention. Mais c'est surtout Tuffier qui, depuis 1897, revint à plusieurs reprises sur cette question et vulgarisa la pneumotomie.

L'abstention donne une proportion de 50 à 70 p. 100 de décès; la ponction évacuatrice avec ou sans injection de liquide modificateur donne, d'après Mirallié, 22 morts sur 43 cas et 10 résultats négatifs.

La ponction exploratrice elle-même n'est pas sans danger, et nous ne l'avons employée dans notre cas que pour préciser un diagnostic incertain que ne pouvaient affirmer ni l'examen clinique, ni les moyens de laboratoire. Elle n'a pas eu d'autre inconvénient que de provoquer, neuf jours après, une réaction urticarienne, mais elle peut, dans certains cas, infecter l'hydatide, ou même provoquer une vomique immédiate par fissuration de la membrane feuilletée. Elle peut enfin sensibiliser l'organisme et provoque r ains

lors de l'intervention, un choc anaphylactique violent.

La pneumotomie reste le seul traitement à envisager (Tuffier). Toutefois, cette indication formelle ne s'adresse pas à tous les kystes. Tuffier, Schwartz, Gennebellot, Lecène estiment qu'elle n'est valable que pour les grandes poches kystiques. Les petits kystes profonds, bien tolérés et découverts seulement par la radio seront respectés.

Escudero conseille aussi l'abstention dans les cas de kystes de petites dimensions ouverts dans les bronches.

L'opération doit être faite en plusieurs temps :

1° Résection costale et fixation du poumon à la paroi. Il y a intérêt à respecter, quand elles existent, les adhérences qui évitent le pneumothorax opératoire.

Il y a intérêt également à opérer le malade en position assise pour éviter, en cas de rupture de la poche au cours de l'intervention, l'infestation massive du côté opposé.

2° Dans un second temps, on incise le poumon et on extirpe, si possible, la poche hydatique. Mais cette extirpation n'est pas toujours facile. Il vaut souvent mieux, comme l'a fait M. Braine chez notre malade, inciser la poche et drainer. Quatre jours après l'intervention, le malade a spontanément évacué sa membrane hydatique par la brèche pulmonaire.

L'intervention pratiquée dans ces conditions transforme le pronostic. Mais, trop souvent, le kyste est resté latent et ne se révèle que par la vomique. Celle-ci ne contre-indique pas l'intervention, mais elle en rend le succès plus aléatoire et les suites plus fécondes en complications.

Dans les cas simples, comme le nôtre, la réparation peut, comme l'a montré Tuffier, s'effectuer selon trois modes différents :

1° Dans un premier cas, le poumon fait seul les frais de la réparation. La brèche pulmonaire s'affaisse et la radio ne montre plus qu'une ombre légère, étoilée, vestige du processus de sclérose curateur (Baumgartner). Puis le poumon subit une ampliation secondaire qui, peu à peu, remplit la totalité de l'hémithorax.

2° Si le poumon est sclérosé et fixé à la plèvre par de grosses adhérences, c'est le thorax qui s'aplatit, se rétracte et se moule sur le poumon réduit.

3° Enfin, lorsque le kyste a longtemps suppuré, il persiste longtemps une fistule pulmonaire que comble secondairement une épidermisation venue de l'extérieur.

LES VOMIQUES TARDIVES AU COURS DES ABCÈS DU POUMON

PAR

M. Étienne BERNARD
Médecin des hôpitaux de Paris.

Nous avons observé récemment deux cas d'abcès du poumon à pyogènes (streptocoques) qui se sont évacués par les bronches en vomiques à des périodes nettement tardives par rapport au début de l'affection.

Ces faits ne sont pas très fréquents, mais ils ne doivent pas être méconnus. Le caractère classiquement précoce de la vomique de l'abcès du poumon mérite quelque tempérament.

Chez un de nos sujets, dont nous avons récemment rapporté les détails d'observation avec Desbucquois (1), l'affection débute en pleine santé apparente, par une angine ; huit jours après, le malade éprouve une grande lassitude, de la céphalée, une vive courbature, de l'abattement, des sueurs abondantes.

Puis, surviennent des frissons qui se répètent, et la température s'élève à 40°. Le malade entre alors à l'hôpital. L'examen somatique ne révèle aucun symptôme particulier. Ce sont les signes généraux qui dominent, et l'on peut aussi bien penser à une dothiénentérie qu'à toute autre septicémie.

Il n'est pas commun de pouvoir assister à cette phase d'invasion où le poumon ne trahit pas encore son atteinte et où seuls les signes d'infection générale constituent le tableau clinique. Ces signes mêmes, en particulier frissons et hyperthermie, sont représentatifs de l'état septicémique et constituer la note infectieuse qui précède les symptômes de localisation.

Cette période d'atteinte générale dure quatre jours, au bout desquels apparaissent les signes suivants : point de côté au niveau de la base gauche, toux peu fréquente, expectoration peu abondante, faite de crachats muqueux très légèrement teintés de sang.

L'examen physique montre à la base gauche de la submatité avec silence respiratoire et un souffle doux avec quelques râles fins.

Un cliché radiographique nous offre une ombre suspendue qui pourrait nous en imposer pour

(1) ÉTIENNE BERNARD et DESBUCQUOIS, Volumineux abcès streptococcique du poumon. Septicémie. Abcès métastatiques. Guérison sans traitement spécial (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 27 janvier 1928).

une interlobite. Vingt-quatre heures plus tard, les signes cliniques et radiologiques sont devenus ceux d'une réaction pleurale de la grande cavité, et l'on pratique une ponction qui permet de retirer un liquide légèrement louche, dont la culture donne un streptocoque. Il s'agit d'une mince lame qui va s'épuiser rapidement.

Les signes physiques se modifient une deuxième fois rapidement : tandis qu'à l'extrême base, matité et obscurité respiratoire se stabilisent, on note à la partie moyenne du poumon du tympanisme et un souffle tubaire accompagné de sous-crépitants.

Un cliché donne des signes importants : au niveau du tiers moyen du poumon gauche, une image hydro-aérique. Cet aspect nous surprend, car jusque-là le malade n'a eu qu'une expectoration insignifiante. Cependant, cette image est très nette ; elle sera fugitive. D'autre part, au niveau de la base, on note sur le cliché une image obscure, à contours arrondis, prenant vite l'aspect d'une cavité.

Tympanisme et souffle tubaire ne tiennent que peu de temps. Le silence respiratoire domine, surmonté d'un souffle inconstant et de râles inconsistants, variables chaque jour. Ces signes d'auscultation sont, comme toujours en pareil cas, de valeur contingente.

L'image radiologique nous oriente vers l'existence d'une perte de substance, mais les signes fonctionnels, en particulier l'absence d'expectoration, sont déconcertants.

Cependant, l'altération de l'état général devient peu à peu inquiétant : des œdèmes apparaissent, s'étendent, diffusent ; des frissons d'une violence extrême surviennent quotidiennement ; le type oscillant est pris par la température.

L'agent causal, le streptocoque, est décelé dans le sang. Il va coloniser des abcès métastatiques au niveau des deux jambes et au niveau des deux bras.

Deux mois passent. Nous nous tenons prêts à une intervention armée, et, pour guider la main du chirurgien, nous faisons une ponction pulmonaire qui ramène un peu de sérosité riche en streptocoques.

Enfin, au *soixante-quinzième jour* de l'affection, chez ce sujet qui, jusque-là, n'avait eu que des crachats insignifiants, une vomique de 400 grammes de pus apparaît, où le streptocoque est à l'état de pureté. La vomique de pus franc contraste avec l'aspect jusque-là banal de l'expectoration.

Dès le lendemain, impression de détente, atténuation des troubles fonctionnels ; l'expectoration atteint 250 grammes. A la base gauche, apparition d'un syndrome cavitaire qui ne sera d'ailleurs perçu que peu de temps. Malgré cette violente évacuation de pus, la radiographie ne nous montre point d'image hydro-aérique ; elle nous fait observer une ombre diffuse de la base, qui diffère peu de l'image observée les jours précédents.

Quinze jours après la première, une seconde vomique, de 200 grammes, se produit, et, pendant quelques jours, l'expectoration continue chaque jour, au taux de 125 à 250 grammes.

A partir de ce moment, l'état général s'améliore vite ; les œdèmes des membres inférieurs fondent. Cependant, une nouvelle poussée thermique survient, qui accroche à nouveau la température aux environs de 39°. Elle se juge par une troisième et dernière vomique.

Nous sommes au centième jour après le début de l'abcès.

A partir de ce moment, il n'y a plus de poussée, la température se maintient dans l'ensemble à 37°, montant quelquefois, le soir, à 37°,4 ; l'expectoration devient insignifiante ; les signes physiques se réduisent à la matité avec silence au niveau de la base ; une radiographie pratiquée un mois plus tard montre une restitution *ad integrum* du parenchyme pulmonaire ; le malade est guéri, totalement guéri, au bout d'un an, au bout de deux ans, au bout de trois ans.

Dans cette observation, les vomiques ont amené la guérison. Cela est classique : nous n'insisterons pas sur ce mode de traitement naturel.

Le point important est que la vomique s'est produite deux mois et demi après l'apparition des signes de localisation pulmonaire. Deux autres vomiques ont succédé à la première. Après quoi, toute expectoration a cessé. On pourrait expliquer le caractère si tardif des vomiques par le siège de l'abcès probablement cortical, si on considère la réaction pleurale de voisinage. Une telle localisation et une telle réaction ne sont pas rares.

Dans un autre cas, observé récemment avec Gilbert-Dreyfus et Desbucquois (1), il s'est agi d'une femme de vingt-huit ans, amenée à l'hôpital Ambroise-Paré pour tentative de suicide : une balle de revolver dans l'abdomen. On pratique une laparotomie, on suture une double perfora-

(1) Étienne Bernard, Gilbert-Dreyfus et Desbucquois, Abcès du poumon post-opératoire. Streptocoques dans l'expectoration. Guérison spontanée (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 27 janvier 1928).

tion des faces de l'estomac, et on ferme sans drainage.

Le lendemain de l'intervention, un petit abcès survient au niveau de la paroi de l'abdomen. Vingt-quatre heures plus tard, la malade éprouve une dyspnée intense ; sa température s'élève à 39°,2, puis à 40° ; elle se met à tousser et expectore quelques crachats muco-purulents.

L'examen physique révèle une matité nette de tout le tiers inférieur de l'hémithorax gauche, un gros souffle tubaire et de nombreux râles sous-crépitants. On porte le diagnostic de broncho-pneumonie post-opératoire, mais les symptômes se prolongent.

L'état n'a aucune tendance à s'améliorer. Nous voyons la malade pour la première fois un mois après le début des phénomènes pulmonaires. Elle a une température qui oscille autour de 39°, de la polypnée, une tachycardie accentuée, une leucocytose à 17 000 (80 p. 100 de polynucléaires).

L'examen des poumons montre à gauche une matité étendue de la base à la pointe de l'omoplate, un souffle rude irradiant sur toute l'aire du poumon, de gros râles bulleux.

L'examen radiologique n'offre qu'un voile diffus de l'hémithorax dans sa moitié inférieure.

L'expectoration varie entre 10 et 30 grammes par jour.

Brusquement, au *trente-septième jour de l'affection*, une vomique d'importance moyenne (100 grammes) survient, dans le pus de laquelle foisonne le streptocoque.

L'état général s'améliore, mais lentement, et la guérison n'est obtenue, totale, qu'un mois plus tard.

***

De ces deux cas de vomique tardive, nous voulons rapprocher deux observations publiées il y a quelques années.

Chez une malade de vingt et un ans, Paisseau et Iser Solomon (1) ont observé un abcès du poumon survenu *deux mois* après une broncho-pneumonie très grave, compliquant la convalescence d'une septicémie puerpérale. Cet abcès s'est révélé aux auteurs par l'apparition d'une vomique. Quelques jours plus tard, une deuxième survient. Il s'agit d'un pus chargé de streptocoques. A la suite de cette deuxième vomique, la guérison est obtenue.

(1) PAISSEAU et SOLOMON, Grands abcès du poumon. Étude radiologique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 7 avril 1922).

Sergent et Kourilsky (2) ont rapporté en 1927 l'observation d'un jeune homme de vingt-huit ans qui, *deux mois et demi* avant leur examen, avait été atteint d'une pneumopathie aiguë, à la suite de laquelle il s'était mis à cracher.

On constatait à gauche des signes suspendus très nets, auxquels correspondait une ombre radiologique triangulaire à opacité uniforme.

Ces auteurs ont rapporté cette histoire clinique. dans le but de signaler que les aspects d'images interlobaires pouvaient correspondre, comme ce fut le cas, à un abcès parenchymateux.

Dans cette observation, c'est le point que nous voulons souligner, la vomique est survenue deux mois et demi après le début de la pneumopathie.

Sans doute, d'autres observations pourraient être rapprochées de nos deux cas, et des faits signalés par Paisseau, Sergent et leurs collaborateurs.

Ce qui frappe souvent, lorsqu'on lit les observations d'abcès du poumon, c'est le fait que, dans certains cas, le malade expectore une quantité très volumineuse de pus quelques jours seulement après l'apparition des premiers symptômes fonctionnels de sa maladie.

Il est vraisemblable que, chez certains sujets, l'affection doit commencer à bas bruit, et que lorsque les symptômes bruyants attirent l'attention, depuis un certain temps déjà des altérations pulmonaires ont dû se produire.

Comment pourrait-on expliquer autrement la formation, si rapide en apparence, d'une quantité volumineuse de pus?

La notion d'une vomique tardive au cours des abcès du poumon atténue, à notre avis, l'importance longtemps attachée au symptôme différentiel entre pleurésie interlobaire et abcès du poumon : vomique tardive dans le premier cas, vomique précoce dans le second (Trousseau).

A vrai dire, on n'attache plus une grande importance diagnostique à cette date d'apparition ; mais la connaissance de ces vomiques tardives justifie pleinement à nos yeux les indications thérapeutiques données ces dernières années (Sergent, Bezançon, Kindberg).

L'observation que nous avons rapportée d'un malade qui fit sa vomique au soixante-quinzième jour après le début de la localisation pulmonaire de son affection, montre combien il est opportun de ne pas décider prématurément une intervention chirurgicale en pareil cas.

(2) E. SERGENT et R. KOURILSKY, Quelques réflexions sur l'abus du diagnostic de pleurésie interlobaire (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 18 mars 1927).

Le point le plus délicat de la conduite du traitement au cours d'un abcès du poumon est peut-être de fixer le moment où l'on doit avoir recours aux méthodes sanglantes.

MM. Sergent, Baumgartner et Kourilsky (1) admettent, d'après leurs travaux, que la date optima peut être placée entre les limites de deux mois à deux mois et demi à compter du début de la maladie.

Ces auteurs ajoutent très judicieusement : « Ces délais n'ont évidemment qu'une valeur approximative. Il serait contraire aux grands principes cliniques de les considérer comme absolus. »

Notre cas, où la vomique est survenue après deux mois et demi, et la guérison après trois mois et demi, montre combien ces auteurs ont eu raison de conseiller une expectative prolongée.

(1) E. SERGENT, BAUMGARTNER et KOURILSKY, Les principes directeurs du traitement des suppurations (*Bull. de l'Acad. de médecine*, 26 février 1920).

PLEURÉSIES PUTRIDES A SPIROCHÈTES

PAR

R. MOREAU
Professeur agrégé à la Faculté,
Médecin de l'hospice d'Ivry.

L'étude de la grangrène pulmonaire a subi au cours des dix dernières années un remaniement profond. Aux formes aiguës de la maladie s'est ajouté l'important chapitre de formes subaiguës et chroniques ; l'évolution par poussées successives et la fréquence des rechutes, parfois très tardives, sont devenues des notions courantes. L'importance du processus de sclérose pulmonaire, associé au sphacèle, domine l'histoire de ces formes subaiguës ; enfin la présence dans l'expectoration et au niveau de la caverne gangreneuse de spirochètes, démontrée par les travaux de Bezançon et de ses élèves, a fait attribuer à ceux-ci un rôle considérable dans l'étiologie de la maladie : spirochètes et anaérobies associent leurs effets et réalisent le double processus de sclérose et de sphacèle qui préside à l'évolution des gangrènes pulmonaires subaiguës, à poussées et à rechutes, dont la fréquence est si souvent notée depuis plusieurs années.

Les infections putrides à spirochètes et à anaérobies peuvent frapper non seulement le poumon, mais aussi la plèvre. Ces pleurésies putrides à spirochètes semblent avoir une évolution un peu différente de celle qui leur est classiquement assignée : leur début plus insidieux, leur association habituelle à un foyer de gangrène pulmonaire corticale, leur guérison relativement fréquente à la suite de la pleurotomie nous ont paru leurs caractéristiques dominantes.

Aux observations rapportées par MM. Bezançon, Jacquelin, Etchegoin et Célice, et Jacquelin, Mlle Brun et Fouquet, nous pouvons ajouter l'observation suivante que nous avons suivie avec Mlle Dreyfus-Sée, dans le service de notre maître le professeur Widal.

Pl..., vingt-quatre ans, mécanicien, entre le 16 août 1927 à l'hôpital Cochin pour un état fébrile accompagné de douleur thoracique, durant depuis un mois.

Le 16 juillet, le malade jusqu'alors en parfaite santé ressent une douleur brusque et vive dans l'hémithorax droit, douleur qui l'oblige à s'immobiliser durant quelques instants, puis s'atténue.

Du 16 au 31 juillet, le malade se sent fatigué, il a quelques frissonnements, perd l'appétit, dort mal et est gêné par des sueurs qui surviennent à l'occasion des efforts de son travail et la nuit pendant le sommeil. Malgré la fatigue progressivement croissante, il continue à travailler, mais fréquemment il est gêné par la douleur thoracique initiale qui se reproduit de plus en plus fréquente et de plus en plus vive, gênant la respiration, empêchant tout effort et l'interrompant souvent dans la marche. Cette douleur de la base droite ne s'accompagnait ni de toux, ni d'expectoration. Le malade avait noté que, sans fétidité de l'haleine, il percevait assez fréquemment une saveur désagréable.

Les premiers jours d'août, la fatigue et la douleur obligent enfin le malade à s'aliter. La température est alors de 40°,2. Il commence alors à tousser et à expectorer des crachats peu abondants, d'odeur fétide. Des signes d'épanchement pleural sont constatés à la base droite et trois ponctions sont pratiquées en ville. La première le 6 août, ramène un liquide louche non fétide ; la deuxième, le 11 août, donne un liquide franchement purulent d'odeur infecte ; la troisième, le 13 août, ramène également un liquide putride. C'est seulement le 16 août, un mois après le début, trois jours après la troisième ponction, que le malade entre à Cochin. Il s'agit d'un sujet très amaigri et fatigué, à facies grippé, à teint terreux et subictérique, dont la température est à 38°,5 le pouls à 116, la tension à 12-6. Les urines sont rares et albumineuses.

La dyspnée est vive, accrue par une toux pénible, quinteuse, qui ramène une expectoration peu abondante, jaune verdâtre, extrêmement fétide. La féditité de l'haleine est permanente, de même que celles de crachats.

Le point de côté, peu violent, persiste.

L'hémithorax droit est bombé, les espaces intercostaux sont élargis et immobiles. Il existe un léger œdème de la paroi. De la partie moyenne de la fosse sous-épineuse jusqu'à la base existe une matité franche avec abolition des vibrations vocales. Au-dessus de cette zone mate, on constate, par contre, un tympanisme franc qui s'étend jusqu'au sommet, en avant et en arrière. Dans la zone mate on note un silence respiratoire complet, un souffle expiratoire doux et étalé ; quelques râles humides

sont perçus dans la reprise de la toux. Dans la zone tympanique s'entend une respiration soufflante, presque amphorique. Enfin la succussion hippocratique fait entendre le bruit de flot.

L'existence d'un épanchement hydro-aérique est donc indiscutable, et c'est un épanchement abondant, refoulant le cœur fortement à gauche et abaissant le foie à trois travers de doigt au-dessous du rebord costal.

Cet épanchement est manifestement en rapport avec un foyer de gangrène pulmonaire corticale, qui donne lieu lui-même à une expectoration peu abondante mais extrêmement fétide, renfermant anaérobies et spirochètes.

La ponction donne issue à un liquide séro-purulent, horriblement fétide. L'examen bactériologique y décèle un feutrage de microbes, cocci et bâtonnets à Gram négatif, cocci en chaînettes et diplocoques à Gram positif, et surtout on note la prédominance marquée de bâtonnets fins, gardant légèrement le Gram, souvent groupés en chaînettes et présentant l'aspect morphologique du *Bacillus ramosus*. L'ensemencement sur gélose profonde confirme cette impression et permet d'affirmer la présence de colonies de *ramosus*. Le Fontana-Tribondeau montre enfin la présence de spirochètes identiques à ceux que MM. Bezançon et Etchegoin ont décrits dans la gangrène du poumon.

En présence de cet ensemble de symptômes qui traduit l'existence d'un foyer de gangrène pulmonaire, corticale, primitive, accompagné d'un pyopneumothorax par exhalaison dont l'évolution se produit depuis deux semaines au moins, l'intervention chirurgicale s'impose.

La pleurotomie, pratiquée le 20 août par le Dr Robert Monod, donne issue à environ un litre et demi de liquide purulent fétide épanché dans la grande cavité pleurale.

Aussitôt après l'intervention on note un abaissement de la température de 39°,5 à 37°,7, une amélioration de l'état général et aussi une recrudescence de l'expectoration. Pendant cinq à six jours le malade rejette quotidiennement 80 à 100 centimètres cubes de crachats purulents très fétides. Du 1er au 13 septembre, la température oscille irrégulièrement entre 37°,5 et 38°,8, l'état général redevient mauvais, l'appétit nul. Pendant cette période, l'expectoration est moins abondante, l'écoulement de pus par les drains a diminué. A partir du 13 septembre, une nouvelle détente se produit à la suite d'une petite vomique, et progressivement la convalescence s'établit.

Un examen radioscopique pratiqué le 20 septembre montrait à droite un diaphragme aplati, immobile, l'existence de taches et marbrures irrégulières dans le champ pulmonaire droit et une image hydro-aérique avec niveau liquide horizontal ; sous la clavicule droite, image cavitaire de la taille d'un œuf de poule. Le 9 octobre, cette image cavitaire avait disparu ; il ne persistait que quelques marbrures du champ pulmonaire droit. Le malade quitte alors l'hôpital ; il est revu un mois plus tard, en bonne santé, mais conservant encore quelques ombres à la partie moyenne du poumon droit.

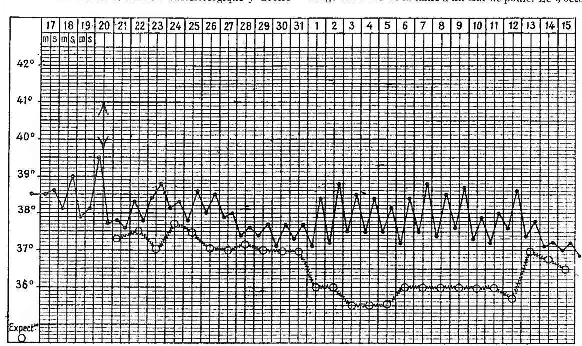


Fig. 1.

Ainsi cette pleurésie putride, accompagnant l'évolution d'un foyer de gangrène pulmonaire décélé à la radio, a guéri en six semaines après pleurotomie. Elle s'était établie de façon lente, insidieuse et progressive, sans déterminer d'atteinte très profonde de l'état général. Le foyer de gangrène pulmonaire, qu'on ne pouvait que soupçonner avant l'intervention, s'est affirmé par la suite par l'expectoration abondante et par l'image de cavité sous-claviculaire vue à la radioscopie, et il semble que son évolution favorable et rapide ait été heureusement influencée par la pleurotomie large qui a été pratiquée. Néanmoins il convient de faire quelques réserves sur l'évo-

lution ultérieure de ce foyer gangréneux, puisque, en dépit du bon état général, de l'auscultation satisfaisante ou de l'absence d'expectoration, le malade conservait encore, un mois après sa sortie de l'hôpital, des ombres radiologiques nettes au niveau du poumon. En pareil cas, une rechute, plus ou moins lointaine, est toujours à redouter.

Mais la guérison rapide et sans séquelle de la pleurésie putride n'en reste pas moins acquise, et cette observation est à rapprocher de celles qui ont été publiées par M. Bezançon et ses élèves. Dans tous les cas, il s'agit de pleurésie dont le début brusque n'est qu'apparent. Toujours il est précédé d'une période durant une ou deux semaines pendant lesquelles les malades se plaignent de douleur thoracique, de troubles de l'appétit, de fatigue, d'état subfébrile. Après cette phase prémonitoire, marquée surtout par des troubles de l'état général, les signes thoraciques font leur apparition. Mais, ici encore, il convient de noter que, contrairement à la description classique de pleurésies putrides, les signes fonctionnels et généraux ne sont pas extrêmement marqués : la fièvre est modérée, entre 38 et 39, sans grandes oscillations, le pouls est régulier, la tension reste autour de 12 à 13, les signes d'infection sont atténués. Le point de côté existe, mais sans grande acuité. L'ensemble des symptômes est loin d'avoir le caractère alarmant de ceux qui accompagnent les pleurésies purulentes streptococciques. Et cependant il ne s'agit pas d'une simple pleurésie purulente, mais d'une pleurésie putride, donnant tous les symptômes du pyopneumothorax par exhalaison, épanchements comportant un pronostic très grave.

La présence dans la flore microbienne de ces épanchements de spirochètes, associés aux anaérobies de type Veillon et à des aérobies multiples, vient souligner encore la nature gangreneuse de l'épanchement. La formule bactériologique de ces pleurésies putrides est la même que celle des gangrènes pulmonaires, elle est identique à celle que l'on peut établir dans l'expectoration du malade. Ces pleurésies putrides accompagnent toujours et masquent souvent l'évolution d'une gangrène pulmonaire sous-jacente et qui peut ne se révéler qu'après la pleurotomie. Le collapsus pulmonaire ainsi réalisé semble favoriser l'évacuation de la collection pulmonaire. Il en fut ainsi chez une malade observée en 1922 à l'hôpital Boucicaut : après large pleurotomie, pratiquée par le Dr Mathieu, pour pleurésie putride évoluant depuis trois semaines et compliquée de phlegmon de la paroi, il se produisit deux jours après l'intervention une vomique de pus fétide de 300 à 400 grammes qui se renouvela à trois reprises et aboutit en deux mois à la guérison complète.

Dans tous les cas qui ont été rapportés, la pleurésie gangreneuse à spirochètes accompagne une lésion pulmonaire gangreneuse nette, comme dans l'observation de MM. Bezançon, Jacquelin, Etchegoin et Célice (1), discrète comme dans l'observation de Jacquelin, Mlle Brun et Fouquet (2). La formule bactériologique est identique dans l'épanchement pleural et dans l'expectoration, et le spirochète est bien celui de la gangrène pulmonaire. Dans un cas cependant nous avons noté une discordance : il s'agissait d'un malade de cinquante-huit ans que nous avons observé avec M. Garnier, à l'hôpital de la Pitié. Ce malade, grand obèse, présentait un foyer de gangrène pulmonaire de la base droite : son expectoration abondante et fétide renfermait des anaérobies du type Veillon, mais il nous fut constamment impossible de déceler le moindre spirochète. Après un mois d'évolution aiguë le malade succomba. L'autopsie nous réservait une surprise. Il existait à l'extrême base une pleurésie purulente enkystée de la grande cavité pleurale. Cette pleurésie, en forme de fuseau allongé transversalement, s'ouvrait à son extrémité interne, largement, dans une grosse bronche ; à son extrémité externe, axillaire, elle était séparée par une mince couche de parenchyme pulmonaire d'une caverne gangréneuse du volume d'une noix, creusée en plein poumon, ne communiquant pas avec la cavité pleurale, et ne semblant pas davantage communiquer avec les bronches. Cette cavité était remplie d'un pus vert-bronze, horriblement fétide, qui fourmillait de spirochètes, alors que le pus pleural n'en renfermait pas, ou, en raison de la fragilité lytique du spirochète, n'en renfermait plus.

En dehors de cette exception, toutes les pleurésies putrides récemment étudiées montrent, d'une part la curabilité relativement grande de l'affection, et, d'autre part, l'association quasi constante aux anaérobies du spirochète. Ces pleurésies ont donc la même caractéristique bactériologique que la gangrène pulmonaire, ce qui n'est pas pour nous surprendre, puisque nous avons souligné la coexistence et, selon toute vraisemblance, la précession d'un foyer de gangrène pulmonaire au cours des pleurésies putrides. Comme la gangrène pulmonaire, elles ont un début

(1) Sur la présence de spirochètes associés aux anaérobies dans un cas de pleurésie putride (*Soc. méd. hôp.*, 8 juillet 1927).

(2) *Soc. méd. hôp.*, 25 octobre 1929.

insidieux, une évolution subaiguë, plutôt qu'aiguë. Enfin elles sont curables et il semble qu'à la faveur de la pleurotomie, le collapsus du poumon ainsi réalisé ait, sur la gangrène pulmonaire concomitante, une heureuse influence en favorisant la vomique et le drainage de la cavité gangreneuse. Cependant, même sans pleurotomie large, la guérison de ces pleurésies putrides peut survenir : il en fut ainsi dans une observation rapportée par MM. M. Renaud et Peytavin (1) et chez un malade que nous avons observé avec M. le Dr A. Baumgartner où nous avons observé la guérison simultanée d'un pyopneumothorax putride à spirochètes et d'un foyer de gangrène pulmonaire.

Ainsi nous voyons qu'à l'encontre de la notion classique de gravité qui s'attache aux gangrènes pleuro-pulmonaires, aux pleurésies putrides, on peut actuellement considérer que ces manifestations pleurales de la gangrène sont souvent curables, au prix d'une intervention chirurgicale peu choquante. Malgré leur malignité apparente, ce sont des pleurésies putrides subaiguës dont la flore comporte, outre les anaérobies habituels, des spirochètes. Faut-il attribuer à la présence de ceux-ci l'allure évolutive de la maladie? Dans la gangrène du poumon, ils semblent favoriser un processus de sclérose mutilante qui prépare et facilite le sphacèle. Mais il ne semble pas qu'au niveau de la plèvre cette tendance à la sclérose se manifeste. Il faut ici les considérer, au même titre que les anaérobies, comme un facteur de l'infection gangreneuse. Ils soulignent par leur présence l'unité de la maladie, en montrant que dans les formes pleurales comme dans les formes pulmonaires et broncho-pulmonaires, à l'origine se retrouvent les mêmes microbes, anaérobies et spirochètes, qui semblent conférer à la maladie la même évolution subaiguë.

(1) *Soc. méd. hôp.*, 26 novembre 1926.

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'emploi des cuti-réactions comme tests d'allergie et ses limites.

L'emploi des cuti-réactions à diverses protéines pour le diagnostic étiologique des maladies allergiques se généralise de plus en plus depuis quelques années. Mais, du fait des difficultés qu'on rencontre dans l'emploi et dans l'interprétation de ces tests, beaucoup se découragent et la méthode est l'objet de vives critiques. Pour S.-M. FEINBERG (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 29 nov. 1930), ces tests ne peuvent être considérés que comme des méthodes de laboratoire. Beaucoup de facteurs limitent en effet la valeur des cuti-réactions allergiques ; une réaction négative ne signifie pas toujours absence de sensibilisation à la substance employée, et inversement, une réaction positive ne suffit pas à indiquer la cause des manifestations cliniques ; des facteurs associés peuvent être plus importants que l'allergie. On vaincra ces difficultés en employant, quand il le faut, d'autres tests tels que l'intradermo-réaction, les injections sous-cutanées, conjonctivales, nasales, et la transmission passive ; on utilisera les épreuves cliniques et les régimes avec éliminations et additions ; enfin, il faudra toujours rechercher s'il n'existe pas une cause autre que l'allergie susceptible d'expliquer les signes cliniques observés.

JEAN LEREBOULLET.

Bronchospirochétose cavitaire.

F. TALIA (*La Radiologia medica*, décembre 1930) rapporte deux observations de spirochétose pulmonaire à forme cavitaire. Il a pu faire une étude radiologique approfondie de ces malades et pratiquer une radiographie toutes les trois à quatre semaines. La spirochétose cavitaire du poumon tend, dit-il, à la guérison avec une lenteur extrême, s'opposant à la rapidité avec laquelle se comblent habituellement les abcès à pyogènes. Les caractères anatomo-radiographiques sont très voisins de ceux de l'abcès pulmonaire vidé de son contenu : opacité faible au centre, intense à la périphérie. La cavité se répare de façon centripète ; on peut observer des images en bandes, en rayons, etc., qui ont leur origine dans le tissu cicatriciel. Mais si la radiologie peut orienter vers le diagnostic, elle ne suffit pas, à elle seule, à différencier la spirochétose broncho-pulmonaire des affections analogues et le contrôle bactériologique reste indispensable.

JEAN LEREBOULLET.

Colite ulcéreuse avec anémie à type pernicieux ; réaction leucémoïde et alymphocytose.

L. FONTANA (*Minerva medica*, 8 décembre 1930) rapporte le cas d'une malade atteinte de colite ulcéreuse avec ascite due à une péritonite par propagation et anémie à type pernicieux ; l'examen des globules blancs montra d'abord une réaction leucémique du type myéloïde, puis une lymphopénie si marquée qu'on pouvait parler d'alymphocytose ; la formule hématologique était constituée presque exclusivement de polynucléaires neutrophiles. L'autopsie et les examens histologiques confirmèrent ce diagnostic, qui ne correspondait d'ailleurs pas à une entité morbide bien définie. L'étiologie est res-

tée obscure. Cette alymphocytose semble, dit l'auteur, représenter un tableau hématologique assez rare, analogue à l'agranulocytose, et qu'il n'est pas possible de rattacher à un syndrome morbide bien déterminé et encore moins à un agent étiologique connu.

JEAN LEREBOULLET.

La lutte contre les accidents immédiats de l'arsénothérapie.

Après avoir rapproché la crise nitritoïde des schocks provoqués par la peptone et l'histamine, le Professeur Fr. WIRZ, de Munich (*Münch. med. Woch.*, 18 juillet 1930, nº 29, p. 1225), attribue le collapsus à une *contraction* généralisée des artérioles, et conseille, pour en venir à bout, l'emploi des bains chauds. Il met en doute les heureux effets de l'adrénaline en n'invoquant d'ailleurs contre elle que des raisons théoriques et en ne paraissant tenir aucun compte des résultats favorables obtenus en France avec elle.

Huit sujets dont l'état paraissait désespéré et chez lesquels l'éphédrine en particulier était restée sans effet, reprirent connaissance dans des bains très chauds. L'auteur propose d'étendre cette méthode, comme traitement d'urgence, aux états de schock et de collapsus relevant d'autres étiologies.

M. POUMAILLOUX.

Guérison d'un cas de leucémie aiguë à myéloblastes.

Un homme de quarante-neuf ans est entré en 1927 dans la clinique du Professeur Nægeli en raison d'hémorragies buccales, de fièvre et d'asthénie croissante. La rate, le foie et quelques ganglions sont augmentés de volume. La numération globulaire indique 2 760 000 globules rouges (avec 51 p. 100 d'hémoglobine) et 15 800 globules blancs comportant 91 p. 100 de myéloblastes. Le nombre des leucocytes, pendant la maladie, monta jusqu'à 192 000. Le traitement consista en irradiations des gencives, de la rate et du sternum ainsi qu'en injections intraveineuses de mésothorium, en injections arsenicales et en deux transfusions. La formule sanguine était revenue à la normale, au bout de deux mois, et la guérison se maintient encore à l'heure actuelle, depuis près de trois ans. W. GLOOR (*Münch. med. Woch.*, 27 juin 1930, nº 26, p. 1096), ne met pas l'heureuse évolution sur le compte du traitement, étant donné qu'il ne fut suivi d'aucun succès dans d'autres cas analogues. Il pense, dans le cas présent, qu'il ne saurait s'agir ni uniquement d'une lésion primitive d'organes, ni d'une infection banale, mais plutôt, semblerait-il, d'une infection spécifique.

M. POUMAILLOUX.

Pathogénie de certaines mélanodermies.

PER L. ROTNES (*Norsk. mag. For Laegevid.*, juillet 1930) rapporte deux cas de mélanodermies, dont la pathogénie paraît obscure. La première observation concerne un ouvrier des chemins de fer qui, ayant enduit depuis six mois des traverses avec de la créosote, présenta des taches brunâtres sur les avant-bras et sur le front. Pas de phénomène inflammatoire. L'arrêt de la manipulation de la crésote amène la disparition des taches.

Dans la deuxième observation, il s'agit d'un homme qui présentait au visage et sur les mains une éruption bulleuse apparue après avoir conduit, sans protection contre un soleil intense, un bateau à moteur dont les gaz d'échappement étaient respirés en abondance. Au bout de plusieurs étés, était apparue une mélanodermie au niveau des régions exposées à la lumière ; elle s'accompagnait de lésions sclérodermiques et atrophiques. Il semblerait, dans les deux cas, qu'il s'agisse d'une dermatose causée par les rayons solaires, après sensibilisation des téguments par des substances nocives.

M. POUMAILLOUX.

Résultats expérimentaux du traitement de la tuberculose par la méthode de vaccination cutanée de Ponndorf.

W. HAASE (*Münch. med. Woch.*, 6 juin 1930, nº 23) a tenu à faire des essais de la méthode de Ponndorf sur plus de 100 cobayes et sur quelques lapins. D'une part, 40 animaux d'expérience furent vaccinés préventivement et inoculés ultérieurement ; d'autre part, 38 furent vaccinés un temps variable après avoir été inoculés. L'évolution des symptômes apparut identique dans les deux groupes, de même que dans un troisième groupe d'animaux témoins. Cependant les animaux ayant reçu du vaccin après inoculation préalable moururent une semaine plus tôt que tous les autres, et présentaient à l'autopsie des lésions plus étendues.

Dans la limite où il est possible d'étendre à la pathologie humaine les conclusions tirées de la médecine expérimentale, il semble que les essais précédents ne soient en faveur ni d'une valeur immunisante quelconque, ni d'un intérêt diagnostique de la méthode.

M. POUMAILLOUX.

Sur le renforcement de la réaction de Wassermann du sérum de lapin par injection de globules embryonnaires ou de globules humains du type AB.

S. SUZUKI (*Japanese Journal of Dermatology and Urology*, mai 1930) signale que la réaction de Wassermann se révèle nettement après injection intraveineuse de globules sanguins embryonnaires de lapin, chez des lapins dont la réaction était au préalable négative. Des globules sanguins embryonnaires humains ont la même influence. Par contre, on ne peut pas révéler un tel phénomène avec des globules sanguins d'hommes et d'animaux adultes ; seuls les globules d'hommes adultes de type AB provoquent une activation de la réaction de Wassermann chez le lapin. L'auteur conclut qu'un facteur qui se trouve dans le globule sanguin et qui renforce la réaction de Wassermann chez le lapin, doit exister en général seulement dans les globules sanguins de l'embryon, mais non de l'adulte, à l'exception des globules sanguins humains de type AB.

F.-P. MERKLEN.

Sur les rapports entre les maladies de la peau et les groupes sanguins.

KAORU MIGAMURA (*Japanese Journal of Dermatology and Urology*, mai 1930) a recherché l'influence des groupes sanguins en dermatologie. Dans cette étude, il compare, chez les sujets sains de Tokio et chez ceux atteints de diverses dermatoses, la proportion des groupes sanguins O, A, B et AB de la classification de Von Dungern

(correspondant respectivement aux groupes I, II, III et IV de Jansky). La répartition des groupes sanguins est à peu près semblable chez les individus sains et chez ceux atteints d'eczéma et d'alopécie en aires. Mais il a trouvé plus souvent que chez les individus sains le groupe O dans les tuberculoses cutanées et les trichophyties, le groupe A dans le vitiligo vulgaire, l'herpès zoster et les verrues vulgaires, le groupe B dans la lèpre et l'urticaire, et le groupe AB dans la kératodermie palmaire. Au contraire, il a trouvé plus rarement que chez les sujets sains : le groupe O dans le vitiligo vulgaire et l'urticaire, le groupe B dans les trichophyties, et le groupe AB dans le vitiligo vulgaire, la verrue vulgaire et l'herpès zoster.

F.-P. MERKLEN.

L'importance du repos et de l'exercice dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Y. G. SHRIKHANDE (*Indian Medical Record*, février 1930) divise le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique en deux phases : la première où l'on doit aider la réparation des organes malades ; la seconde où il faut préparer le retour du malade à une vie plus ou moins utile. Après avoir guéri le malade de sa maladie, il faut le guérir de sa cure.

Le repos est la pierre angulaire du traitement de la tuberculose. Il y a une tendance naturelle à mettre au repos la zone malade du poumon (par la contraction des muscles sus-jacents et par la formation des adhérences pleurales), ce qui ralentit la circulation sanguine et lymphatique dans cette zone, diminue la toxémie et prévient l'infection métastatique des parties indemnes. L'immobilisation des lésions, utilisée depuis longtemps dans le traitement des tuberculoses chirurgicales, est à la base des traitements modernes de la tuberculose pulmonaire (collapsothérapie par pneumothorax artificiel, phrénicectomie, thoracoplastie). L'importance du repos dans le traitement de la tuberculose pulmonaire est facilement reconnue et ses effets suivis de près dans tout sanatorium bien conduit.

Mais si le repos s'impose tant que la maladie est en activité et fébrile, l'auteur pense après Brehmer et Marcus Paterson, et malgré les idées contraires de Dettweiler, que l'exercice doit être prescrit dès que les symptômes d'activité disparaissent. D'abord condamné au lit, puis à la chaise longue, le malade sera ensuite autorisé à des promenades à pied de distance et de durée progressivement réglées et soigneusement surveillées ; plus tard on pourra permettre des exercices de respiration et de chant. Chez les tuberculeux atteints de troubles de la nutrition tels que goutte, diabète, adiposité excessive, des courtes marches en terrain horizontal peuvent être profitables alors qu'il y a encore de la fièvre, mais modérée. L'auteur insiste, pour terminer, sur l'influence morale heureuse de ces exercices gradués et sur la nécessité d'une surveillance médicale attentive pendant cette période de readaptation, si l'on veut éviter des réactions fébriles et des rechutes.

F.-P. MERKLEN.

Action de la digitale jaune.

CARL WELTI (*Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1930, vol. XXXVII, fasc. 3) a étudié sur le cœur de grenouille isolé l'action de la *Digitalis lutea*, et l'a comparé à celle de la *Digitalis purpurea*. La préparation de poudre de feuille de digitale jaune d'origine américaine qu'il a utilisée, a montré la même activité générale thérapeutique et toxique qu'une préparation de contrôle de digitale pourpre, aussi bien au point de vue qualitatif (phase thérapeutique, action inotrope positive, action tonique, trouble du rythme, bradycardie) qu'au point de vue quantitatif (promptitude d'action, intensité d'action, irréversibilité d'action, etc.).

Dans le mécanisme d'action de la digitale jaune, différents glucosides de la digitale sont intéressés : au premier plan, une substance vraisemblablement identique à la digitoxine pourpre, car, employée à doses toxiques, elle conduit à l'arrêt tonique irréversible exactement de la même façon, qualitativement et quantitativement, que la digitoxine tirée des préparations de digitale pourpre. A côté de cette substance, interviennent encore, comme pour la digitale pourpre, un ou plusieurs autres glucosides probablement du groupe « Gitalin » ; en effet, il existe sûrement une substance qui agit toniquement immédiatement, sans temps de latence, et qui vraisemblablement n'est pas fixée de façon irréversible, car elle est enlevée par lavage. La part de la digitoxine dans l'action d'ensemble de la préparation de digitale jaune employée peut être évaluée à environ 60 p. 100.

Dans 76 p. 100 des cas, l'auteur a trouvé de sensibles troubles de conduction débutant au cours de la phase toxique de la digitale jaune ; on ne doit pas les considérer comme spécifiques de l'action de la digitale jaune, mais il faut les rattacher au matériel-grenouille sensiblement anormal sous ce rapport : la préparation de digitaline pourpre et la digitoxine pure ont exactement révélé les mêmes troubles des propriétés conductrices.

Sur le cœur altéré, hypodynamique par privation de calcium, la préparation de *Digitalis lutea* a montré, au point de vue qualitatif et quantitatif, la même activité thérapeutique que la préparation de *D. pupurea* (et que les glucosides purs de digitale), particulièrement en ce qui concerne l'action tonotrope qui reste la même que sur le cœur normal. L'identité subsiste donc aussi à ce point de vue entre les deux variétés de digitale, l'action digitalique caractéristique étant indépendante de la teneur en calcium de la solution de Ringer employée, et plus généralement de la présence de calcium.

Les essais à différentes températures ont montré que le coefficient de température de la rapidité d'action de la digitale jaune est situé entre 2 et 3, analogue à ceux de la digitale pourpre et des substances digitaliques. L'auteur en tire argument pour conclure que l'action digitalique caractéristique a pour substratum biologique un processus chimique, aussi bien pour la préparation de digitale jaune que pour les autres préparations.

F.-P. MERKLEN.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

LE MONGOLISME (1)

PAR

P. LEREBOULLET

Professeur à la Faculté de médecine de Paris.
Médecin de l'hospice des Enfants-Assistés.

Parmi les enfants nerveux et arriérés, les mongoliens occupent une place importante et chaque semaine vous me voyez examiner un ou plusieurs enfants présentant à un degré plus ou moins marqué les attributs de l'idiotie mongolienne. Vous savez qu'elle est à première vue caractérisée d'une part par un facies spécial qualifié de *facies asiatique* ou de facies de Japonais, d'autre part par des *troubles mentaux* accusés. Sa fréquence relative, le fait qu'on peut l'améliorer dans une assez large mesure par un traitement approprié, les problèmes de divers ordres qu'elle soulève justifient la leçon que je vais lui consacrer, en m'appuyant sur quelques exemples choisis parmi ceux qui fréquentent notre consultation externe.

C'est le médecin anglais Langdon Down qui le premier, en 1866, fit connaître cet état et le décrivit sous le nom de *mongolian imbecillity*. En France, c'est à Bourneville que nous devons les premières recherches sur les mongoliens et, depuis, MM. Comby (2), Marfan (3), Babonneix, Péhu et bien d'autres ont consacré à son étude d'importants travaux.

Il s'agit d'un état qui, dès la naissance, peut être caractéristique. On cite le cas de Muir : une tante s'écrie en voyant le nouveau-né : « C'est un petit Chinois ». Un grand-père, regardant son petit-fils à huit semaines, dit : « Eh bien ! mon garçon, tu n'auras pas besoin d'aller au Japon pour avoir les yeux d'un Japonais. » Et M. Comby rapporte le cas d'un mongolien dont le père incriminait les journaux illustrés relatant les phases de la guerre russo-japonaise comme ayant impressionné la future maman.

C'est qu'en effet le *facies mongolien est caractéristique*. La tête est courte, à brachycéphalie plus ou moins accusée, mais constante. Les yeux sont petits, fendus en amande, à grand axe oblique de haut en bas et de dehors en dedans ; le plus souvent l'angle interne de l'œil est occupé par un repli vertical, se prolongeant obliquement sur la paupière supérieure et formant comme l'ébauche d'une troisième paupière : cette forme spéciale d'*épicanthus*, qui rappelle la bride de la race jaune, est très caractéristique. Les paupières sont minces, à cils rares, souvent chassieuses. L'arcade sourcilière est peu saillante, le nez est aplati, sa racine fortement déprimée et l'on a attribué la formation de l'épicanthus à ce que la peau est, dans cette région, trop large pour la surface osseuse qu'elle a à recouvrir. Les oreilles sont souvent plus ou moins déformées, à pavillon mal ourlé; elles sont parfois privées de lobule. La bouche est fréquemment ouverte, la langue projetée au dehors, qu'elle soit ou non augmentée de volume ; assez fréquemment, elle est fissurée et d'aspect scrotal, du moins chez les mongoliens ayant dépassé les premières années.

Je n'insiste pas sur les autres caractères objectifs que la présentation de quelques malades vous montrera mieux tout à l'heure. Je vous signale seulement que les membres sont souvent courts, trapus, avec ou sans manifestations rachitiques associées, et que très fréquemment, en raison de l'atonie musculaire, de la souplesse excessive des articulations, les membres peuvent exercer des mouvements exagérés dans tous les sens : il s'agit d'enfants caoutchouc.

En regard du facies asiatique, il faut placer, comme second caractère essentiel, les *troubles psychiques* et l'arriération intellectuelle manifeste. L'intelligence est notablement amoindrie, le visage est sans expression, sans plis ni rides; l'enfant pleure rarement, il ne sourit pas souvent, son sourire paraissant et disparaissant instantanément. La parole est retardée et difficile, la voix rauque et volontiers brusque et explosive. Loin d'être apathique et inerte comme le myxœdémateux, le mongolien est vif, facilement agité et instable. Il est d'ailleurs affectueux, reconnaissant bien son entourage et aimant les caresses ; peu obéissant, très peu capable d'attention, il est toutefois doué d'un instinct d'imitation très marqué et le plus souvent est très sensible à la musique et au bruit. Comme j'aurai l'occasion de vous le redire, il présente une série de caractères qui permettent de développer sa personnalité dans le cadre familial, mais, quels que soient les progrès intellectuels qu'on puisse lui faire réaliser il reste inutilisable dans le cadre social.

Avant d'aller plus avant, je vais d'abord vous présenter quelques exemples de mongolisme.

Jacques W..., né à terme, pesant 3kg500 après un accouchement normal, allaité par sa mère, nous est amené à sept mois parce qu'il ne se développe pas bien et ne sait pas tenir sa tête. Il pèse alors 7kg,800. Son aspect mongolien est typique, la déficience intellectuelle est

(1) Leçon faite à la Clinique Parrot (Enfants-Assistés) et recueillie par M. Even, interne de service.

(2) COMBY, Le mongolisme infantile (*Arch. de méd. des enfants*, avril 1906 et janvier 1907. *Ibid.*, oct. 1917, janvier et février 1927.

(3) MARFAN, L'imbécillité mongolienne *in* Clinique des maladies de la première enfance, 2e série, 1928.

manifeste. Il présente une hypotonie musculaire nette quoique modérée. Retenez chez lui l'existence d'une certaine bouffisure de la face, avec obésité relative et quelques autres signes faisant penser à l'hypothyroïdie. Notez l'hypertrophie de la langue qui sort de la bouche, presque constamment ouverte. Retenez enfin la présence de quelques signes de rachitisme : craniotabes, fontanelle largement ouverte, chapelet costal, abdomen large et flasque. Cet enfant est le quatrième ; les autres sont normaux. Aucun antécédent de syphilis. Pendant la grossesse la mère a fait une crise de rhumatisme articulaire aigu et a eu de l'albumine.

Voici maintenant une fillette plus âgée : Yolande B..., née à terme pesant 3kg,500. Le père a vingt-cinq ans, la mère vingt-quatre ; ils sont bien portants, mais la mère était fatiguée lors de cette grossesse suivant deux autres. L'enfant a maintenant quatorze mois et ne pèse que 8 kilogrammes. L'aspect mongolien et l'arriération psychique sont frappants. L'hypotonie musculaire est marquée ; c'est une enfant caoutchouc. La mesure de son intelligence indique une arriération d'au moins cinq mois. On ne relève aucun signe de syphilis. Il n'y a ici ni rachitisme, ni stigmates d'hypothyroïdie.

M... Marcel a maintenant trois ans et trois mois. Il a été amené à deux ans et demi parce qu'il ne marchait ni ne parlait. Il était né un peu avant terme à huit mois de parents bien portants, mais sa mère a eu de grosses émotions au cours de sa grossesse survenue à l'âge de trente-cinq ans. Le père a quarante-sept ans. Deux autres enfants sont bien portants. Ici encore mongolisme net avec arriération intellectuelle et hypotonie marquée. Pas de rachitisme, mais légers signes d'hypothyroïdie. Rien ne permet d'admettre la syphilis. L'enfant est mieux qu'à son premier examen et les progrès réguliers sont manifestes.

Raymond L..., né à terme d'une mère de vingt-neuf ans et d'un père de trente-deux ans, a actuellement trois ans et demi. Il pèse 14kg,700 et est un mongolien typique présentant notamment une brachydactylie avec égalité des trois doigts médians assez typique. L'arriération mentale est chez lui particulièrement marquée. On note de légers signes de rachitisme.

Pierre M... a six ans et est suivi aux Enfants-Assistés depuis l'âge de seize mois. Il est né d'une mère de trente-sept ans très émotive et d'un père de trente-quatre ans. Son mongolisme est évident, son facies typique. Néanmoins il s'est progressivement amélioré et son développement physique est actuellement assez satisfaisant. Il pèse 18kg,800. Toutefois sa parole est encore difficile, à caractère explosif très net, et la mesure de son intelligence établit qu'il a à peine celle d'un enfant de trois ans. Ici encore rien ne permet d'incriminer la syphilis. Il n'y a pas de signes d'hypothyroïdie ni de rachitisme.

Marcel B... a actuellement huit ans et demi. Je le suis depuis plus de six ans et il s'est progressivement amélioré. Son facies mongolien est maintenant très atténué, quoique encore net. Son intelligence s'est développée mais reste encore très limitée, puisque sa mesure indique un enfant de quatre ans. Le père avait trente-cinq ans lors de sa naissance et était un gazé de guerre. La mère avait trente-deux ans. Chez elle, la réaction de Bordet-Wassermann était positive alors qu'elle était négative chez le père. L'enfant ne pesait que 2 kilogrammes à sa naissance. L'hérédo-syphilis est ici certaine, mais c'est le seul des cas que je vous présente.

Voilà donc une série d'exemples de mongolisme aux divers âges, qui présentent un aspect de famille indiscutable. Rien ne ressemble à un mongolien comme un autre mongolien, et vous pouvez les reconnaître au premier aspect. Les quelques cas que je viens de vous présenter suffisent à vous préciser les aspects cliniques de l'imbécillité mongolienne, le plus souvent évidente, parfois atténuée, souvent aussi, et vous venez de le voir par nos derniers malades, susceptible d'une réelle amélioration. Abordons maintenant l'étude plus détaillée des caractères cliniques et étiologiques du mongolisme.

Il s'agit, vous disais-je en commençant, d'une affection relativement fréquente, les mongoliens représentant au moins 10 p. 100 des arriérés. Mais il est un trait fondamental qui ressort de la plupart des observations : *le mongolisme est un accident dans une famille.* Un seul enfant est mongolien et aucun des traits de cet état si caractéristique ne se retrouve chez les autres enfants. S'il est quelques cas de mongolisme chez les enfants d'une même famille (comme une observation de quatre enfants mongoliens publiée par Babonneix), ces faits constituent l'exception. Bien plus, *lorsqu'un jumeau est mongolien, il est exceptionnel que l'autre le soit.* Halbertsma, sur 51 jumeaux mongoliens, ne relève que deux ou trois exemples où les deux jumeaux étaient mongoliens ; dans les autres, l'autre jumeau était sain. Récemment, K. Krabbe observe cinq couples de jumeaux ; dans quatre, un est mongoloïde, l'autre est normal ; dans un seul, deux jumelles étaient mongoloïdes (1). Ceci, vous le verrez, est de première importance au point de vue de l'interprétation de la genèse du mongolisme.

Le mongolisme, dont les signes apparaissent dès la naissance, se traduit par le facies asiatique, sur la description duquel je ne reviens pas, avec retard relatif de développement physique, état trapu des membres et surtout des extrémités digitales, courtes, larges, avec souvent atrophie des phalangettes, avec hypotonie musculaire marquée. A ces signes s'ajoute un retard du développement psychique que je vous ai fait remarquer chez mes petits malades et dans lequel il faut mettre en relief l'instabilité habituelle avec agitation et absence d'attention, avec insouciance du danger qui rend nécessaire une sur-

(1) KNUD H. KRABBE, La pathogenèse de l'idiotie mongoloïde à la lumière du mongolisme chez les jumeaux (*Acta psychiatrica et neurologica*, vol. I, fasc. 4, 1926).

veillance continuelle de ces enfants, l'instinct d'imitation souvent marqué, le sens des sons et le goût de la musique parfois développé avec faculté de répéter les airs, le sens affectif habituellement assez accusé, l'attachement aux parents rendant plus facile à ceux-ci les soins à donner à l'enfant.

A ces traits fondamentaux, on en a joint quelques autres. On a relevé l'association relativement fréquente d'*anomalies congénitales*, maladie de Roger, spina bifida, bec-de-lièvre et autres malformations ; la présence souvent observée de *manifestations endocriniennes* : peau sèche, bouffissure des téguments, refroidissement, livedo, et je vous ai montré des enfants chez lesquels on pouvait parler d'hypothyroïdie (celle-ci n'est toutefois pas constante, il s'en faut) ; le *retard général de la nutrition et de la croissance* ; si l'enfant survit, la puberté s'établit mal ou tard.

Rappelez-vous enfin que la *tache bleue dite mongolienne* est absolument exceptionnelle et n'a rien à faire avec cette affection.

La *vie des mongoliens est courte*, 75 p. 100 meurent avant la puberté, 95 p. 100 avant vingt-cinq ans (Pfaundler). Peut-être toutefois cette proportion est-elle un peu excessive et il est des mongoliens adultes. En 1906, dans un Congrès, Langdon Down montrait 6 malades dont l'âge moyen était de trente-cinq ans et dont le plus vieux atteignait cinquante-six ans. D'autres faits chez des sujets de quarante-quatre, cinquante-quatre, cinquante-six ans ont été publiés. Spühler, qui a récemment groupé ces cas dans une intéressante étude (1), a étudié lui-même 10 sujets, au-dessus de dix-huit ans, qu'il a retrouvés dans les asiles, et note que chez eux les traits mongoliens s'étaient émoussés ; seule l'obliquité des yeux demeurait visible et permettait de les reconnaître. La taille était restée petite ; l'obésité, particulièrement chez les femmes, s'était développée. L'activité intellectuelle était restée à peu près nulle ; aucun n'était capable d'un travail régulier vraiment utile. S'il y a donc lieu de retenir la possibilité d'une survie assez longue chez certains mongoliens, on doit rester pessimiste quant à leur évolution intellectuelle. Au surplus, ce que vous devez surtout vous rappeler, c'est la mortalité précoce de la plupart d'entre eux et notamment leur peu de résistance à l'égard des maladies pulmonaires aiguës. D'après Spühler, plus de la moitié des décès trouvent leur cause dans une inflammation aiguë du poumon, plus d'un cinquième dans un vice congénital du cœur.

(1) Spuhler (de Neuchâtel). L'avenir des enfants atteints de mongolisme. Thèse de Zurich, Payot, 1929.

Le *diagnostic* du mongolisme est facile et il suffit de connaître le facies si caractéristique de ces malades pour les différencier des myxœdémateux avec lesquels on les a parfois confondus. Si, par la bouffissure du visage, la langue sortant hors de la bouche, le gros ventre, le retard physique et intellectuel, l'arriéré myxœdémateux se rapproche de l'arriéré mongolien, il suffit d'analyser de près les deux états pour saisir de multiples différences. Autant le mongolien est remuant, agile, souple dans ses mouvements, autant le myxœdémateux est apathique, lourd, silencieux. Ce qui est vrai, c'est que, ainsi que je vous l'ai montré, il y a assez fréquemment quelques stigmates d'hypothyroïdie chez les mongoliens et, dans de tels cas, c'est une indication d'employer le traitement thyroïdien qui peut modifier à cet égard l'enfant. Mais il s'agit d'une amélioration toute relative, qui n'est nullement comparable à la transformation du vrai myxœdémateux après traitement. Il me semble inutile d'insister. L'association du facies asiatique et de l'arriération intellectuelle entraîne le diagnostic de mongolisme sans erreur possible. Tout au plus y a-t-il lieu de se rappeler que, comme l'a mis en lumière mon ami M. Péhu, de Lyon, il y a des *formes atténuées* au double point de vue corporel et intellectuel (2) ; de l'idiotie à la simple arriération, il y a tous les degrés ; mais, même atténués, les traits spéciaux du visage ne manquent pas et permettent le diagnostic.

J'en ai dit assez pour vous faire comprendre ce qu'est au point de vue clinique le mongolisme. Que représente-t-il au point de vue anatomique, étiologique et pathogénique? Pour intéressante qu'elle soit, la question est ici beaucoup plus complexe.

Je m'arrêterai peu sur la description des *lésions*. Il y a avant tout des *lésions cérébrales* bien décrites par mon collègue Babonneix qui a mis en relief l'existence à la fois des lésions d'*agénésie* et d'*altérations inflammatoires* (3). L'agénésie se traduit par la petitesse du cerveau avec circonvolutions larges, à plis peu nombreux (lissencéphalie et microgyrie), par la raréfaction des cellules de l'écorce, la faible myélinisation des fibres nerveuses. Les lésions inflammatoires, rares selon certains observateurs, sont, selon M. Babonneix, assez significatives et il a observé des cas où elles s'apparentent à celles que produit la syphilis : méningite chronique de la pie-mère et présence de nodules

(2) Péhu, Les formes atténuées du mongolisme infantile (*Journal de médecine de Lyon*, 20 février 1923).

(3) Babonneix, Contribution à l'étude anatomique de l'idiotie mongolienne (*Arch. méd. des enfants*, juillet 1909).

d'apparence gommeuse, comme le montrent les coupes que je vous projette et que je dois à son obligeance. L'importance même des lésions qu'il a ainsi constatées l'amène à penser qu'elles ont pu déterminer l'hypoplasie de l'écorce sons-jacente et par suite être à l'origine même du processus. Toutefois ces lésions inflammatoires sont loin d'être constantes et, dans un cas du professeur Marfan, MM. Lhermitte et Lemaire n'ont pu constater que l'hypoplasie de l'écorce, qui paraît bien la lésion primitive et principale.

A ces altérations nerveuses peuvent d'ailleurs s'associer d'autres lésions du foie, des reins, et surtout des glandes endocrines : thyroïde, surrénales, thymus, hypophyse (Cozzolino). MM. Lhermitte, Sloboziano et Radovici ont notamment analysé dans un cas les lésions thyroïdiennes et surrénales ainsi que les lésions hépatiques et rénales (1). Mais il est bien difficile de dire actuellement la signification de telles lésions qui sont vraisemblablement assez inconstantes.

Seule doit donc être retenue l'*agénésie cérébrale* à laquelle s'associent de manière certaine mais inconstante des lésions inflammatoires revêtant dans certains cas bien étudiés (comme ceux de Babonneix) l'aspect des lésions syphilitiques.

Quelles sont les *causes* qui peuvent amener cette agénésie cérébrale et le mongolisme qui en découle? Il est actuellement très difficile de les préciser, bien qu'on puisse mettre en lumière quelques points nettement établis.

1° L'apparition du mongolisme n'est pas, contrairement à ce que l'on avait cru d'abord, le fait du climat, de la race, du sexe, de la consanguinité. Ce n'est pas, comme l'avait pensé Langdon Down, quand il isola l'affection, une *anomalie réversive*. Quels que soient les arguments de certains anthropologistes comme M. Crookshank, l'imbécile mongolien est, comme le remarque M. Marfan, un anormal, un malade et chez lui l'état physique et l'état mental ne peuvent être dissociés. Il n'existe pas d'enfant à facies mongolien qui soit intelligent, ce qui serait, au moins parfois, s'il s'agissait d'une anomalie réversive.

2° Pour le mongolisme comme pour d'autres variétés d'idiotie on a incriminé les *tares nerveuses* des ascendants résultant de l'alcoolisme, de la tuberculose. Leur rôle, possible, n'est nullement démontré. On a surtout mis en relief la fatigue et la maladie des parents au moment de la conception. C'est ainsi que M. Comby, M. Apert ont insisté sur l'*état de la mère* fatiguée par des grossesses trop nombreuses et trop rapprochées, ayant eu de fortes émotions avant ou pendant sa grossesse déjà âgée, ayant atteint ou dépassé trente-cinq ans, épuisée par diverses causes. Il est certain que, chez les nombreux mongoliens observés au cours et après la guerre et notamment chez ceux nés en 1918 ou 1919, il a été fréquent de relever l'influence des fatigues et des émotions sur la santé maternelle. Semblable influence pouvait d'ailleurs être relevée parfois chez le père, telle la statistique de Dora M. Berry montrant que sur 50 mongoliens, 37 étaient nés de pères ayant pris une part active à la guerre, dont 18 grièvement blessés (2). Les faits que je vous ai montrés témoignent du rôle possible de certains de ces facteurs, notamment de l'âge, de la fatigue et des émotions de la mère, mais ils établissent aussi l'inconstance de tels facteurs.

3° Le rôle de la *syphilis* a été ici comme ailleurs souvent invoqué, et M. Babonneix, avec ses élèves Pollet et Dop, a récemment groupe tous les arguments en faveur de cet élément étiologique déjà mis en lumière par Sutherland, Cozzolino et d'autres auteurs (3). Comme le remarque M. Marfan, ce rôle est évident parfois, mais il manque complètement dans d'autres cas. S'il est possible, avec M. Dop, de réunir d'assez nombreux cas où par l'étiologie, l'étude anatomique, la clinique ou la thérapeutique on est porté à admettre le rôle de la syphilis, il faut bien admettre qu'il en est d'autres où cet élément étiologique manque complètement (c'est ainsi que sur les cinq malades que je vous ai présentés, un seul pouvait être qualifié d'hérédo-syphilitique). Au surplus, il est bien difficile de comprendre comment la syphilis agit, et l'explication que M. Dop donne du facies mongolien comme conséquence de la méningite basilaire reste fort hypothétique. Pour ma part, si je suis prêt à admettre le rôle de la syphilis dans certains cas de mongolisme, je crois volontiers qu'elle agit au même titre que d'autres causes et nullement comme maladie spécifique. Je me hâte d'ajouter que le seul fait de son intervention possible justifie l'emploi du traitement chez les mongoliens.

4° L'enquête étiologique n'aboutit pas qu'à ces quelques données forcément imprécises. Je vous rappelais au début de cette leçon les faits de jumeaux mongoliens. Ils permettent de préciser un point important. Si le mongolisme résultait d'une maladie intra-utérine du fœtus, si les causes

(1) LHERMITTE, SLOBOZIANO et RADOVICI, *Soc. de pédiatrie de Paris*, 21 juin 1921

(2) DORA M. BERRY, 50 cas d'imbécillité mongolienne (*British Journal of Children's Diseases*, oct.-nov. 1924).

(3) POLLET, Étude étiologique du mongolisme. Rôle de syphilis héréditaire (Thèse de Paris, 1922). — DOP, De l'étiologie dans l'arriération mongolienne (Thèse de Paris, 1924).

agissant pendant la grossesse (émotions, fatigues, maladies de la femme enceinte) étaient déterminantes, les deux jumeaux présenteraient l'aspect mongolien. Le fait que, le plus souvent, un seul jumeau est touché (et qu'il s'agit alors de grossesse bivitelline), que dans les faits où les deux sont atteints il y a, dans la règle, gestation univitelline, entraîne comme conséquence que c'est *dès la conception qu'il faut chercher la cause du mongolisme*, que c'est un *état spécial du germe* (spermatozoïde ou ovule) qu'on doit incriminer. C'est la conclusion à laquelle arrivent Knud Krabbe, Ag. Mitchell et H.-F. Downing en se basant sur ces faits de jumeaux mongoliens. Elle me semble dominer toute la discussion pathogénique.

Si, en effet, c'est au moment de la conception que remonte le mongolisme, il est inutile de s'attarder à discuter la fatigue de la mère pendant la grossesse, ses émotions, ses maladies. En revanche, on comprend que la conception survenant après des grossesses répétées, chez une femme âgée épuisée, après de fortes secousses nerveuses puisse, en raison même de l'imperfection de l'ovule, aboutir au mongolisme ; de même, les fatigues et les maladies du père, le choc de guerre dans les observations auxquelles j'ai fait allusion' l'alcoolisme, enfin et surtout la syphilis peuvent altérer le spermatozoïde et faciliter la genèse du mongolisme. Celui-ci s'apparenterait ainsi à certaines manifestations tératologiques, à certaines malformations, mises aussi sous la dépeudance de l'altération du germe, mâle ou femelle, dès avant la fécondation.

Sans doute, bien des précisions seraient encore nécessaires, mais l'étude du mongolisme amène d'ores et déjà à des conclusions pratiquement assez nettes.

C'est un syndrome caractérisé par un facies particulier, de type asiatique, associé à l'arriération intellectuelle.

Il est sous la dépendance d'une agénésie cérébrale assez spéciale commandant le retard de croissance et de développement intellectuel, l'excitabilité anormale ; cette agénésie cérébrale est associée assez fréquemment à des troubles endocriniens et notamment thyroïdiens. Un syndrome neuro-gandulaire est ainsi créé.

Cette agénésie et le mongolisme qui en est la conséquence résultent d'une altération du germe (ovule ou spermatozoïde) précédant la fécondation et liée à une série de causes : maladie des ascendants et notamment syphilis, fatigue nerveuse, émotions répétées et marquées, âge des générateurs, etc. Cette altération semble d'ailleurs accidentelle et sans retentissement sur les autres grossesses. Elle peut même, lors de grossesse bivitelline, ne toucher que l'un des germes, l'autre permettant le développement régulier du second enfant.

***

Ces donnés établies, quel doit être le traitement du mongolien ? Il est forcément limité, étant donnée l'incurabilité de l'affection, mais le médecin a un rôle à jouer et, par l'amélioration partielle qu'il peut obtenir, il a sur la mère une action réconfortante certaine. Les indications thérapeutiques sont au surplus assez nettes et découlent de ce que je vous ai dit au cours de ces leçons.

1° Il faut *calmer l'agitation et l'instabilité de l'enfant*, lorsqu'elle est marquée, par de petites doses de gardénal (1 à 2 centigrammes *pro die*) inoffensives et agissantes.

2° On peut utilement *stimuler la nutrition et modifier les signes d'hypothyroïdie associée* par l'opothérapie : mes petits malades ont bénéficié de l'opothérapie thyroïdienne (à petites doses, 1 à 2 centigrammes par jour selon tolérance) alternée par périodes avec l'opothérapie thymique, surrénale ou hypophysaire.

3° L'emploi parallèle des *médications de la croissance* (ergostérine, vitamines, phosphore, chaux, etc.) est souvent recommandable.

4° La notion de la syphilis, comme cause possible, justifie fréquemment l'*usage du mercure et de l'arsenic* en cures alternées ; dans nombre de cas, même en dehors de preuves d'une étiologie spécifique, la cure a paru aider à l'amélioration.

Ces divers traitements, parallèlement employés, sont progressivement joints à la *cure médico-pédagogique* qui a son importance. Le mongolien, en raison même de son caractère affectueux, s'attache à ceux qui s'occupent de lui et, à mesure qu'il grandit, obéit assez volontiers à ceux qui s'efforceut de développer sa compréhension. On obtient ainsi assez pour encourager les mères, et le médecin est souvent frappé de la reconnaissance que celles-ci lui témoigneut pour les progrès, pourtant bien limités, obtenus chez les petits mongoliens traités. D'ailleurs, dès qu'ils ont passé les premières années, qu'ils ont résisté aux premières maladies infectieuses, il peut être bon, surtout s'il y a plusieurs enfants dans la famille, de *placer ces mongoliens dans des maisons spéciales*, où ils trouvent des soins et un milieu adaptés à leur état. Là encore ils font des progrès, saus qu'on puisse attendre jamais une transformation. Dans nos milieux hospitaliers, où le placement de tels enfants est long et difficile, il faut se

rappeler que, souvent, des soins prolongés et méthodiques, des conseils réguliers donnés à la mère, permettent d'améliorer suffisamment l'enfant pour qu'il puisse vivre dans le cadre familial et même donner quelque joie à ses parents. L'action du médecin n'est ainsi pas totalement inutile.

LE PROBLÈME AMYGDALIEN

PAR

L. DUFOURMENTEL

Il y a bien actuellement un problème amygdalien (1). Le Congrès d'oto-rhino-laryngologie qui vient de tenir ses assises à la Faculté de médecine l'a démontré en prenant comme sujets de rapport le rôle des foyers amygdaliens dans la genèse des infections générales, et l'amygdalectomie totale.

MM. Le Mée et Worms ont présenté un rapport remarquable par sa conscience et sa documentation dans lequel ils ont réuni un nombre considérable d'opinions puisées en France et à l'étranger.

Avec une prudence qui prouve leur esprit critique, les rapporteurs se sont abstenus de toute conclusion personnelle, se réservant ainsi la possibilité d'écouter sans partialité les débats. La discussion qui suivit fut en effet intéressante et passionnée. On peut la schématiser par les deux avis émis dès le début : celui de M. Bourgeois, celui de M. Moure, Le premier, avec beaucoup d'ardeur, exposa que l'on devait rechercher dans l'amygdale la source de nombreuses infections diverses. Il apporta à l'appui de sa thèse une série d'observations impressionnantes et conclut que le devoir des oto-rhino-laryngologistes était de constituer un « front unique » pour entraîner avec eux tous les médecins dans cette conviction que les foyers amygdaliens sont capables de déterminer une foule d'infections à distance et en particulier des infections chroniques portant sur les reins, le tube digestif et ses annexes, les articulations, etc. Comme, en décharge de cette accusation aucun rôle utile n'est accordé à l'amygdale, sa suppression complète serait donc à recommander sans restriction.

Le professeur Moure, en quelques mots pleins de modération, fit un appel à la prudence, et, acceptant avec modestie le risque de paraître retardataire, affirma que toute sa vie de laryngologiste lui avait appris que l'amygdale est en effet souvent coupable, mais que l'état d'esprit actuel était une exagération manifeste.

La question — le problème amygdalien — était ainsi nettement posée devant l'assemblée. Et il faut reconnaître que les innombrables références citées par les rapporteurs, et l'état d'esprit des congressistes en général paraissaient réserver à l'amygdale une condamnation sans appel.

Je n'ai pu m'empêcher de prendre sa défense. Je partage entièrement la façon de penser du professeur Moure. Je sais qu'elle est aussi celle du professeur Sebileau. Je crois fermement que la doctrine des foyers infectieux amygdaliens, incontestable en elle-même, est, actuellement et sous une poussée venue d'Amérique, considérablement exagérée ; qu'elle conduit à faire de l'amygdalectomie une panacée et qu'elle fait abandonner de plus en plus les opérations partielles au profit des extirpations totales.

Voici, pour servir aux débats dans cette question actuelle et grave, les arguments que j'ai exposés devant le Congrès.

***

Est-il vrai que non seulement l'amygdale peut être enlevée sans dommage, mais qu'elle est complètement inutile et qu'il y a intérêt à la supprimer le plus souvent possible? Des diverses techniques proposées, les plus appréciées doivent-elles être celles après lesquelles la loge amygdalienne paraît complètement évidée, l'opérateur ne se déclarant pleinement satisfait que s'il a laissé à ce niveau une paroi parfaitement lisse, dépouillée de tout lobule amygdalien?

On est arrivé à pratiquer en Amérique et à commencer à répandre en France des opérations longues et parfois graves, consistant en une dissection minutieuse de toute la loge amygdalienne, opérations dont j'ai vu moi-même quelques exemples frappants, qui duraient une heure ou une heure et demie, qui maintenaient le sujet sous l'anesthésie générale pendant tout ce temps, qui entraînaient une hémorragie abondante, et naturellement un choc assez profond.

Pourtant les amygdalectomies totales ne sont pas toujours inoffensives ; le fait qu'elles le soient souvent ne suffit pas à prouver l'inutilité de l'organe, pas plus qu'une résection de cinq ou dix centimètres d'intestin, la plupart du temps inoffensive, ne prouve l'inutilité du segment enlevé. A la suite des amygdalectomies totales, des trou-

(1) Dans tout cet article j'emploierai, suivant l'usage universellement répandu, le mot d'*amygdale* seul comme synonyme d'amygdale palatine.

bles plus ou moins graves ont été signalés : sécheresse continuelle de la gorge, toux persistante, adénopathies diverses, bronchites à répétition.

On lit dans le livre de Léon-Kindberg (1) sur les abcès du poumon, qu'à la suite de la multiplication invraisemblable d'interventions curatives ou préventives pratiquées en Amérique, on a vu le nombre d'abcès du poumon croître dans des proportions imprévues. On a même parfois attribué à des amygdalectomies totales chez le jeune enfant, des troubles du développement physique et intellectuel.

D'autre part, sur quoi se base-t-on pour décréter que l'amygdale n'a aucun rôle physiologique? On admet depuis toujours qu'elle joue au contraire un rôle de défense et de protection, comme d'ailleurs tout l'ensemble du système lymphatique. A l'état normal, il existe sur la presque totalité du pharynx un revêtement lymphoïde sur lequel viennent se déposer toutes les impuretés venues du dehors. L'amygdale se trouve ainsi, pour employer une comparaison peut-être vulgaire mais frappante, être le tapis-brosse placé à l'entrée des voies aéro-digestives ; elle est normalement et inévitablement septique ; c'est son rôle de l'être; elle n'est d'ailleurs pas seule à l'être, tout le revêtement bucco-pharyngé l'est avec elle. En dépouiller les muqueuses pharyngées est un acte antinaturel et illogique, et plus ce dépouillement est étendu et complet, plus il est dangereux.

Il est cependant incontestable que, comparativement aux autres parties du pharynx, exception faite toutefois pour l'amygdale pharyngée chez l'enfant (végétations adénoïdes) et, à un degré moindre, pour l'amygdale linguale, c'est au niveau de l'amygdale palatine que l'on rencontre habituellement les foyers infectieux macroscopiques les plus nets. Ce peuvent être des exulcérations superficielles, des œdèmes de surface, des concrétions plus ou moins fétides, des tuméfactions partielles ou totales plus ou moins considérables, des amas intracryptiques plus ou moins profonds, ou enfin de véritables abcès.

Il est donc très vraisemblable (je reviendrai plus loin sur ce point) que dans certains cas l'infection chronique *exagérée* persistant dans ces foyers puisse entraîner des troubles généraux ou des déterminations à distance.

Quelle devra être dans ces cas la conduite à tenir, et peut-on concilier d'une part la prudence qui conseille, jusqu'à preuve du contraire, de ne pas dépouiller le pharynx de son revêtement lymphoïde, et, d'autre part, la logique thérapeutique qui impose l'ablation des foyers?

Cette conciliation est des plus simples. Depuis plus de trente ans l'expérience des spécialistes l'a surabondamment prouvé. On peut enlever d'une façon suffisante les foyers amygdaliens sans enlever totalement l'amygdale; on peut transformer une loge amygdalienne purulente ou *anormalement* infectée en une loge amygdalienne normale (c'est-à-dire septique), sans sacrifier complètement l'organe. On peut même dire davantage : lorsqu'une amygdale est anormalement tuméfiée, déchiquetée, infectée, devenue ainsi inutile et dangereuse, on peut, sans la sacrifier, rendre au sujet une amygdale normale, c'est-à-dire active, jouant son rôle de défense. Le moyen, c'est *l'amygdalectomie subtotale.*

Chacun de nous a des amygdales, je ne puis me résoudre à croire que cet organe existe précisément pour être enlevé, que chacun de nous serait en meilleur état si on le lui détruisait ; et, surtout chez l'enfant, le simple bon sens commande d'enlever aussi complètement que possible ce qui est infecté, ce qui est par conséquent nuisible et à plus forte raison inutile, mais de laisser la partie profonde de l'amygdale que l'on retrouve pour ainsi dire neuve, intacte, active et par conséquent utile. L'amygdalectomie subtotale, dont l'innocuité a fait ses preuves depuis longtemps, dont la bénignité opératoire est tellement certaine que depuis trente ans qu'on la pratique à raison de soixante par semaine dans le service du professeur Sebileau à Lariboisière, aucun accident post-opératoire n'a été signalé, cette amygdalectomie subtotale représente l'opération idéale, logique, inoffensive.

La difficulté semble d'établir la démarcation entre ce qui est mauvais et ce qui est bon. De là est venue, peut-être, l'idée de tout enlever. Théoriquement la difficulté est insurmontable, mais en pratique elle est très simple. Il suffit de ne pas dépouiller la paroi de la loge amygdalienne d'y laisser un revêtement mince, si l'on veut, mais continu de tissu lymphoïde.

Le point le plus délicat à traiter est assurément le pôle supérieur, siège habituel des poussées phlegmoneuses, et réserve des amas et concrétions les plus difficilement accessibles.

C'est ici que les conseils de M. Bourgeois me paraissent en tous points excellents. Débrider la paroi antérieure du récessus sus-amygdalien par incision de la commissure, séparer ainsi les piliers et se donner un accès large sur le pôle supérieur de l'amygdale, enlever celui-ci aussi

(1) MICHEL LÉON-KINDBERG, Les abcès du poumon. Masson éditeur, 1930, p. 9.

complètement qu'il sera nécessaire, c'est là une manœuvre logique, efficace, qu'on ne saurait trop recommander.

Par ailleurs, l'amygdalectomie totale n'est-elle jamais indiquée? Il faudrait ignorer les accidents locaux à répétition et en particulier les phlegmons, si pénibles, et quelquefois si graves que j'en ai publié personnellement un cas mortel en collaboration avec Michel et Chabrol (*Paris médical*, 12 mars 1921) ; il faudrait, dis-je, avoir une expérience bien restreinte de la pathologie amygdalienne, pour ne pas reconnaître que, dans certains cas, une amygdalectomie très complète est indispensable, mais c'est avant tout *chez l'adulte* et en cas d'*accidents locaux récidivants* que cette amygdalectomie est indiquée.

J'ajoute qu'on ne réalise pour ainsi dire jamais une amygdalectomie vraiment totale, car, vers son pôle inférieur, l'amygdale se continuant sans démarcation précise avec les amas lymphoïdes linguaux, la limite de l'extirpation reste à ce niveau indécise.

***

Reste la question des rapports entre les foyers infectieux amygdaliens et les infections générales ou éloignées.

Un des plus généralement admis est peut-être celui qui relie l'infection chronique amygdalienne à certaines *néphrites*.

M. Bourgeois rappelait les études qu'il avait faites dans ce sens avec le professeur Castaigne. Je fus un des premiers mêlé à la question, car, au début de ses recherches, M. Castaigne, alors médecin de la Charité, m'avait chargé d'étudier l'état de l'amygdale chez tous les albuminuriques de son service. Je fis consciencieusement cet examen, trop consciencieusement peut-être, car je notais également l'état des amygdales chez les malades non albuminuriques. Après un certain temps, j'arrivais à cette conclusion que les amydgales étaient aussi suspectes chez les uns que chez les autres. Je ne fournis à M. Castaigne aucune statistique, car, en conscience, je ne lui aurais apporté aucun document précis favorable à sa thèse. Il est vrai que je me contentais de l'examen habituel macroscopique, mais je serais bien curieux de savoir si, par des méthodes plus précises, on eût pu trouver quelque différence.

Pour l'instant je reste encore très sceptique sur l'étiologie amygdalienne des néphrites.

Les rapports avec le *rhumatisme* me paraissent aussi bien discutables. Si quelques cas de guérison après amygdalectomie frappent l'esprit, il n'en est pas moins vrai que les échecs sont innombrables.

Un des congressistes ne citait-il pas publiquement son cas personnel où des crises intermittentes de rhumatisme s'étaient manifestées exactement de la même façon après l'amygdalectomie, pourtant bien totale. qu'il avait subie dans le but de les arrêter?

Il en est de même en ce qui concerne la scarlatine. A M. André Bloch, qui citait une observation de quatre cas de scarlatine dans une même famille sur lesquels deux cas restèrent bénins chez les enfants amygdalectomisés, tandis que deux cas sévères frappèrent les enfants non amygdalectomisés, M. Barraud (de Lausanne) répondait en citant des statistiques très nombreuses de scarlatine évoluant sur les enfants américains faisant leurs études dans les établissements suisses ; ces statistiques ont montré que la scarlatine était pour le moins aussi grave chez les enfants amygdalectomisés.

J'ai eu la curiosité d'examiner les amygdales de tous les sujets indistinctement dans certaines agglomérations d'enfants (École dentaire, Maisons d'éducation de la Légion d'honneur, etc.) : j'ai trouvé chez les mieux portants des amygdales macroscopiquement aussi mauvaises que chez les plus malades. De toutes ces observations, je ne puis, il est vrai, tirer que des conclusions négatives, mais elles me semblent suffisantes pour prouver qu'il faut être prudent avant d'établir un rapport de cause à effet entre une infection générale et une infection amygdalienne, et réserver pour le moins ce rapport aux cas où l'amygdale est véritablement anormale. Il est trop facile de trouver en elle un foyer d'infection, puisque ce foyer d'infection existe à un degré quelconque chez tous les sujets, comme il existe d'ailleurs en tous les points du tube digestif et des voies respiratoires supérieures.

Les observations les plus frappantes apportées au Congrès d'oto-rhino-laryngologie où l'amygdale est l'accusée, nous les avons entendues strictement semblables au Congrès de stomatologie ou dans les Assemblées de dentistes où c'étaient alors les dents qui étaient en cause.

On lira avec intérêt sur ce point la très prudente communication du Dr M.-P. Weil au Congrès de stomatologie de 1929 (Manifestations articulaires et infections focales : *Revue de stomatologie*, Masson éditeur, t. XXXII, n° 5, mai 1930). Après avoir cité des observations très précises où les dents, l'amygdale, la peau sont tour à tour en cause, le Dr M.-P. Weil conclut avec sagesse

que l'infection focale n'occupe qu'une place limitée, quoique indiscutable. Il y a loin, heureusement, entre cette prudence et le mouvement américain en vertu duquel il y a peu d'années on édentait tous les patients !

L'appendice n'échappe pas à un réquisitoire analogue, à tel point qu'un journal fait actuellement un référeudum sur la question de l'appendicectomie appliquée préventivement à tous les sujets ! Il existe ainsi périodiquement un mouvement d'opinion qui met en cause d'une façon exagérée tel ou tel organe. Un des premiers en France (*Soc. de neurol.*, 1922), j'ai attiré l'attention sur les rapports existant entre certains états inflammatoires des sinus et les céphalées persistantes. Cette idée s'est trouvée si bien « dans l'air » que les années suivantes virent un véritable déluge de publications sur ce sujet : on en arriva à voir partout des sinusites sans sinusite ! J'eus alors la même impression d'exagération qu'aujourd'hui et m'abstins dès lors de toute publication sur ce sujet jusqu'à l'année 1929, où je soumis à la Société de neurologie une nouvelle mise au point de la question.

Pour illustrer mon appel à la prudence en ce qui concerne l'amygdale, je veux citer le cas d'un de nos concitoyens dont les succès en Amérique sont connus de tous. Malgré son triomphe, il eut, il y a quelque temps, une véritable crise de spleen. Il s'en fut consulter un grand médecin d'outre-Atlantique, lui expliqua qu'il se trouvait en mauvais état, qu'il dormait mal, mangeait mal, ne trouvait de plaisir à rien. Le praticien l'examina comme on sait le faire en Amérique, dressa son bilan intégral et conclut : « Ce sont vos amygdales qui vous infectent. Vous ne guérirez que par une amygdalectomie totale. »

Malheureusement pour la doctrine, l'amygdalectomie fut différée. Cependant, chaque jour qui rapprochait notre ami de son retour en France lui ramenait en même temps la gaîté, l'appétit, le sommeil, et sa guérison fut complète au jour de son retour.

Les curieux pourront trouver dans l'autobiographie de Trotsky une histoire analogue.

C'est contre ces exagérations que j'ai cru bon de faire valoir les arguments qui précèdent. Aussi bien que tout autre, je connais les méfaits de l'amygdale; aussi bien que tout autre, je connais l'utilité, la nécessité même de la suppression des amygdales anormalement infectées, mais je crois qu'il faut réellement constater une *infection anormale*, c'est-à-dire indiscutable macroscopiquement, pour songer à en faire la cause de déterminations à distance. Je crois que les accusations formulées au Congrès contre l'amygdale sont vraies, mais les conclusions qu'on en tire sont trop généralisées, et qu'en les divisant par quatre, on se rapprocherait de la vérité; que vouloir traiter par l'amygdalectomie tous les malades qui souffrent du rein, du foie, des articulations, — ou simplement du spleen, — est un leurre. Je crois enfin que la suppression totale de l'amygdale est un acte le plus souvent illogique et néfaste, tout au moins chez l'enfant, et n'est vraiment justifié que par la répétition et la gravité des accidents locaux.

LA PHLÉBITE POST-OPÉRATOIRE

PAR

Anselme SCHWARTZ, J. FISCH et SCHIL

La question de la phlébite post-opératoire est toujours d'une brûlante actualité.

Dans une récente séance de la Société de chirurgie, M. Grégoire a lu une note sur la pathologie des phlébites post-opératoires, et, en particulier, sur le rôle joué par les hématoblastes ; ceux-ci, d'après quelques faits étudiés par l'auteur, seraient augmentés, non seulement après l'opération, comme cela a été démontré depuis longtemps, mais même avant l'acte opératoire, créant ainsi un terrain particulièrement propice à l'éclosion de la phlébite.

Nous voudrions profiter de cette communication pour exposer ici notre conception de la phlébite post-opératoire, question que nous étudions depuis environ dix ans.

Voici, résumées, les conclusions auxquelles nous sommes arrivés : La phlébite post-opératoire est une affection d'origine microbienne et le microbe est un facteur nécessaire. C'est dire que nous considérons les autres causes, avancées par divers auteurs, à savoir la stase sanguine, l'hypercoagulabilité du sang, et l'augmentation des plaquettes, comme de simples causes adjuvantes.

D'ailleurs, les auteurs mêmes qui défendent avec le plus d'énergie la théorie de l'augmentation des plaquettes se voient obligés d'admettre, pour expliquer l'agglutination de ces plaquettes et leur métamorphose visqueuse, point de départ du thrombus blanc, que ces phénomènes se constituent par l'intervention d'un élément supplémentaire, le contact de ces plaquettes avec des particules issues de tissu contus ou sec-

tionné, ou avec des microbes de faible virulence.

Ces modifications du sang, augmentation des plaquettes et augmentation de la teneur en fibrinogène, sont, au demeurant, des conséquences fréquentes sinon constantes de tout traumatisme opératoire.

Le microbe est donc, pour nous, un facteur nécessaire : quel est-il? d'où vient-il? Sauf dans certains cas particuliers, où la veine atteinte de phlébite est au contact même d'un foyer très septique, il paraît à peu près certain que le microbe ne vient pas du foyer opératoire.

N'est-ce pas, en effet, dans les opérations les plus aseptiques, avec réunion parfaite, que se produisent ces phlébites, à grande distance d'ailleurs du champ opératoire?

C'est un fait d'observation banale, que l'hystérectomie subtotale pour fibrome est suivie fréquemment de phlébite post-opératoire, et que celle-ci est rare après hystérectomie pour salpingite avec suppuration pelvienne.

Nous avons pensé, depuis très longtemps, que les microbes de la phlébite post-opératoire devaient venir le plus souvent de l'intestin : on sait depuis de nombreuses années que les microbes de l'intestin traversent avec la plus grande facilité les parois de celui-ci, et cela en dehors même d'une lésion de ces parois.

Béco (*Archives de médecine expérimentale*, 1897, et *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895) a étudié la perméabilité de la paroi intestinale vis-à-vis des microbes intestinaux et la pénétration de ces microbes dans la circulation générale . Et l'auteur fait observer que, lorsque des microbes partis de l'intestin arrivent dans le sang ou dans la lymphe, ils ne sont pas fatalement détruits ou éliminés, et on peut admettre que des organes qui se trouvent en infériorité de résistance leur donnent asile et permettent leur multiplication latente.

D'autres, et tout récemment encore l'un de nous (Fisch, *Revue de médecine*, 1930), ont tudié ce passage des microbes intestinaux à travers la paroi.

M. Fisch, en collaboration avec M. Legueu, a montré que dans les états considérés comme normaux, certains microorganismes pénètrent dans le sang, où ils sont atténués, fragmentés, et éliminés ainsi à travers l'appareil urinaire, s'ils ne rencontrent pas dans ce trajet des circonstances favorables à leur développement.

Tous les microbes de l'intestin, d'autre part, ne sont pas susceptibles d'être rencontrés dans la circulation et, de là, éliminés.

Le seul critérium, pour constater quelles sont les espèces le plus souvent rencontrées dans la circulation, c'est l'examen des urines.

Or, les multiples examens d'urine pratiqués par Fisch lui ont montré par ordre de fréquence : le *Bacterium coli*, l'entérocoque, le staphylocoque. Ces microbes, j'y insiste, sont plus ou moins modifiés dans le sang, mais peuvent, si les circonstances s'y prêtent, se fixer en un point quelconque du système circulatoire pour s'y multiplier.

Ceci nous amène à cette troisième affirmatiou : *Le microbe, pour produire une phlébite, doit trouver sur son chemin une veine antérieurement malade.*

La lésion veineuse antérieure à l'acte opératoire qui se complique de phlébite, nous paraît être un facteur nécessaire. Ceci explique peut-être deux données bien connues : la phlébite post-opératoire ne se voit presque jamais chez les enfants et presque jamais au membre supérieur ni au cou.

Voici une observation qui montre bien l'importance de cette lésion veineuse prédisposante : on opère un malade de hernie inguinale droite ; celle-ci était étranglée pendant deux heures et s'était réduite spontanément dans un bain chaud. Opération trois jours après.

Le malade nous montre des jambes extrêmement variqueuses, vraiment énormes, pour lesquelles il a été réformé.

Deux jours après l'intervention, *douleur dans les deux mollets* et dans les *deux régions poplitées*, et, rapidement, la phlébite s'installe en même temps des deux côtés.

Cette observation est un appui scientifique en faveur de notre thèse, car si elle nous fait constater la présence de varices, cause prédisposante et nécessaire pour la localisation du microbe, elle nous apporte une démonstration de la présence et de l'origine du microbe cause de cette phlébite : en effet, il s'agit, dans le cas observé, d'une anse intestinale herniée (étranglée). Blanc, en 1896, dans sa thèse soutenue à Montpellier, étudie le passage des microbes à travers les parois de l'intestin hernié ; avant lui, Arnd, après avoir introduit des cultures microbiennes dans le tube digestif de lapins, provoque la constriction d'une anse intestinale au moyen d'une bande élastique et constate le passage des microbes à travers la paroi intestinale dès qu'il observe une stase sanguine dans la paroi de l'anse étranglée.

Multanowski, dans sa thèse (Saint-Pétersbourg, 1895), montre qu'un arrêt de cinq ou six heures de la circulation du contenu intestinal suffit

pour rendre la paroi perméable aux microbes, et le même phénomène peut s'observer dans le cas de distension considérable par les gaz et aussi par l'irritation des parois intestinales.

D'après les expériences de Makletzow, le seul trouble de nutrition de la paroi, tel qu'on l'obtient par la ligature des vaisseaux mésentériques, suffit pour rendre cette paroi perméable.

Cela nous explique la présence des microbes dont le passage a été favorisé par l'étranglement de la hernie et leur localisation ultérieure dans les grosses veines variqueuses dont nous avons constaté la présence dans l'observation citée.

Cette possibilité du passage des microbes intestinaux est encore plus fréquente dans les cas d'hystérectomies pour fibromes.

Convaincu de l'existence fréquente de cette lésion veineuse prédisposante et de son importance dans la pathogénie de la phlébite post-opératoire, nous avons fait examiner systématiquement les pédicules utérins après toutes les hystérectomies. L'examen a porté sur 53 pédicules utérins, dont 30 pour fibromes et 23 pour lésions diverses (annexites, tumeurs de l'ovaire, etc.) (*Paris médical*, juin 1927).

Or, il résulte de ces examens que, dans les deux tiers des cas, quand il s'agit de fibromes, on observe une endophlébite des veines utérines, alors que la proportion est réduite au sixième lorsqu'il s'agit de salpingite ou d'autres affections.

Quatre fois, sur ces 53 cas, une phlébite est venue compliquer les suites opératoires : trois fois il s'agissait de fibromes, une fois de sclérose utérine. Dans les 4 cas, les pédicules utérins présentaient de l'endophlébite.

Nous n'avons pas constaté un seul cas de phlébite après les autres opérations gynécologiques de cette série. Il est donc permis de penser que la fréquence des phlébites post-opératoires après hystérectomie pour fibrome s'explique par l'existence de cette endophlébite post-opératoire.

Nous pourrions ajouter que, chez deux malades opérées, l'une pour fibrome et l'autre pour appendicite chronique, et qui avaient l'une et l'autre une veine saphène extrêmement flexueuse et dilatée, il se produisit une phlébite variqueuse de ce segment de la veine.

Nous arrivons donc à la conclusion suivante : pour qu'une phlébite post-opératoire se produise, il faut d'abord qu'un microbe circulant, parti presque toujours du tube digestif, vienne s'arrêter en un point d'une veine antérieurement malade. A la faveur des causes adjuvantes précédemment signalées, et en particulier l'augmentation des plaquettes et l'augmentation du fibrinogène, la phlébite se constitue.

Notons enfin que, parmi les microbes incriminés, se trouve le staphylocoque ; or celui-ci possède, à un très haut degré, le pouvoir de précipiter le fibrinogène et de faire coaguler même des milieux additionnés de substances anticoagulantes.

Pour prouver scientifiquement de telles conclusions, il faudrait d'une part trouver le microbe dans le caillot, d'autre part, réussir à empêcher la phlébite par une thérapeutique spécifique.

Rosenow, en 1914, trouva dans un thrombus de la veine porte un diplocoque de faible virulence qui, injecté à des animaux, s'était montré capable de provoquer la formation de thrombi.

Une série de cas d'embolies pulmonaires étant survenue à la clinique Mayo, l'auteur a repris ses recherches. Les autopsies étant pratiquées très rapidement, souvent quelques heures après la mort, il examina le sang du cœur, l'embolus, le thrombus originel, des fragments de rate et de foie.

Dans 6 cas examinés, l'auteur trouva un diplocoque à l'état de pureté dans 4 cas, et deux fois associé à du staphylocoque ou à du coli.

Enfin, Rosenow a examiné microscopiquement 26 thrombi ayant déterminé des embolies pulmonaires et qu'il avait conservés dans du formol depuis un an. Dans 24 cas, il trouva des germes ayant l'aspect du diplocoque.

Ces faits sont très impressionnants et méritent de nouvelles études, mais ils viennent à l'appui de notre thèse.

Si notre manière de voir est juste, on doit, par la vaccination, pouvoir lutter contre cette terrible complication.

M. Fisch, se basant sur le fait que les espèces microbiennes qui traversaient les parois intestinales étaient, par ordre de fréquence, le *Bacterium coli*, l'entérocoque et le staphylocoque, a préparé un vaccin contenant ces espèces dans la proportion observée, tant dans le nombre des corps microbiens que dans leurs sécrétions.

C'est ce vaccin que nous employons depuis deux ans, et voici les quelques résultats que nous avons obtenus.

Nous avons employé ce vaccin jusqu'à présent dans les cas d'opérations abdominales susceptibles d'être suivies de phlébite et surtout dans les cas de fibromes.

Nous avons vacciné dans certains cas d'appendicite, lorsque le malade présentait de l'entérocolite manifeste ou qu'il avait eu des accidents de coli bacillose antérieurs, nous avons prati-

qué ainsi 80 opérations, mais nous ne voulons envisager ici que les fibromes.

Nous avons opéré, après vaccination, 38 fibromes.

Dans un seul cas, auquel nous faisons allusion précédemment, concernant une femme dont les sinuosités de la saphène se dessinaient sous les téguments de la face antérieure de la cuisse, il se produisit une *phlébite variqueuse de ce segment* de saphène ; nous disons bien une phlébite variqueuse, avec périphlébite, qui guérit en deux à trois semaines sans immobilisation, qui ne s'accompagna pas d'œdème et ne laissa pas la moindre séquelle.

Par contre, un seul fibrome fut opéré sans être vacciné, et la malade fut emportée par une embolie.

Ces faits ne sont certes pas suffisants pour entraîner la conviction ; mais si l'on veut bien se rappeler la fréquence croissante des phlébites après hystérectomie pour fibrome, 15 p. 100 d'après Ducuing, qui a écrit sur ce sujet un livre de tout premier ordre, 10,8 p. 100 en 1930 dans le service du Dr Jean-Louis Faure, 8 à 10 p. 100 d'après la dernière statistique de l'un de nous (Schwartz), on comprendra que nous trouvions, dans ces faits, un encouragement.

Pour terminer, nous voulons dire ceci : Nous pensons que, bien souvent, la phlébite puerpérale a la même origine que la phlébite post-opératoire, sauf, bien entendu, la phlébite qui accompagne la septicémie puerpérale, comme c'est le cas dans les observations rapportées par Widal dans sa thèse. M. Le Lorier nous a autorisé à citer un cas de son service : femme ayant eu une phlébite suppurée dans laquelle on a trouvé le *Bacterium coli* à l'état de pureté.

En tout cas, fait important, les modifications sanguines favorables au développement de thrombi, l'augmentation du nombre des plaquettes, et la teneur élevée en fibrinogène, se retrouvent au cours de la grossesse.

Par contre, nous ne saurions dire si nos conclusions peuvent s'appliquer aux phlébites qui surviennent en période d'épidémie de grippe, car, dans ce cas, il ne s'agit plus de microbes rencontrés habituellement à l'état latent dans l'intestin.

PÉRICARDITE AVEC ÉPANCHEMENT

PAR

M. CHAVIGNY

Médecin général de l'Armée,
Professeur à la Faculté de médecine de Strasbourg.

Ce qui domine toute l'histoire clinique de la péricardite avec épanchement, c'est la difficulté du diagnostic, non pas seulement du diagnostic différentiel. Dans bien des cas, rien, absolument rien, ne permet de supposer qu'il s'agisse d'une lésion quelconque du péricarde. Comme l'a fort bien dit Letulle, dans son travail sur les péricardites latentes, il faut souligner la valeur bien spéciale du mot «latent» qui, « *dans ce cas, n'est nullement synonyme de mal observé : latent veut très nettement dire que le diagnostic était difficile ou impossible.* »

Jaccoud exprimait la même idée sous une autre forme, en s'occupant spécialement de la péricardite tuberculeuse : *Si vous comptez sur des symptômes évidents, neuf fois sur dix, vous méconnaîtrez la maladie.*

Comme, le plus souvent, l'épanchement péricardique est un épanchement postérieur, la difficulté du diagnostic n'en est que plus grande et, à ce propos, Cassaet, au début de son livre sur la péricardite postérieure, rappelait la phrase de Laennec : « *J'ai vu quelquefois deviner des péricardites, j'en ai deviné moi-même, mais je n'en ai jamais vu diagnostiquer.* »

Surtout, ce qui achève d'égarer les cliniciens, c'est que les signes indiqués par les ouvrages classiques sont le plus souvent inexacts, pour ne pas dire complètement erronés. Nous avons eu précédemment occasion d'étudier cette question, assez en détail, dans un travail déjà ancien (1).

Un cas récent est venu nous montrer, une fois de plus, comment la péricardite avec un gros épanchement peut demeurer complètement ignorée du clinicien, même de celui qui suit son malade de très près :

Un homme de vingt ans tente de se suicider le 11 décembre 1930, en se tirant un coup de revolver un peu à droite du sternum, au niveau du quatrième espace intercostal.

La balle est retrouvée dans la région de l'omoplate droite, sous la peau. Elle a eu un trajet nettement antéro-postérieur.

A la date du 24 décembre, une radioscopie indique qu'il existe un voile uniforme sur toute

(1) JACOB et CHAVIGNY, La péricardite tuberculeuse son traitement (*Revue de médecine*, 1911, p. 513).

l'étendue du poumon droit. En ce qui concerne le cœur, la note radioscopique porte la mention : sans particularités.

Le diagnostic porté est celui d'hémothorax droit traumatique, puis, la température présentant des oscillations irrégulières et persistantes, on conclut à un hémothorax suppuré. Une ponction confirme ce diagnostic. Le 4 janvier, l'opération de l'empyème est pratiquée. On évacue une grande quantité de pus putride.

Les jours suivants, l'écoulement du pus se fait bien, la température tombe et l'état général est satisfaisant.

Le 12 janvier, le malade fait brusquement une élévation thermique à 40°,1.

Une auscultation minutieuse décèle l'existence d'un frottement très fort et très net au niveau de l'aire cardiaque. Les bruits du cœur ne sont nullement assourdis ; les battements de la pointe sont aisément perçus sous le doigt. On conclut à une péricardite sèche ; on établit le traitement classique en ce cas, vessie de glace et toniques cardiaques.

Le 13 janvier, le malade fait subitement une crise d'insuffisance cardiaque et meurt dans la soirée.

A l'autopsie, le fait capital est la découverte d'un épanchement pericardique de 800 grammes environ.

Le médecin qui avait suivi ce malade assistait à l'autopsie. Il n'a pu s'empêcher de s'exclamer : « Et cependant le cœur était contre la paroi ! Tous les signes cliniques l'affirmaient ; rien ne me permettait de conclure à une péricardite avec épanchement. »

Presque nombreuse déjà, une série de cas de cette sorte m'autorisait à dire, avec une certaine expérience, que la description faite par la plupart de nos classiques actuels conduit, en ce qui concerne l'épanchement péricardique, à une erreur à peu près fatale de diagnostic : Les signes décrits sont déduits logiquement : ils ont l'inconvénient de ne guère correspondre à la réalité clinique.

En 1893, j'avais eu occasion de découvrir à l'autopsie un épanchement péricardique de deux litres chez un sujet chez lequel le diagnostic avait été totalement méconnu. Tous les signes dits classiques manquaient.

Un seul symptôme aurait dû attirer mon attention : l'existence du pouls paradoxal. Mais alors je n'en connaisaiss pas la signification.

Dans un deuxième cas, celui que j'ai observé avec Jacob en 1910, le pouls paradoxal existait, tandis que les signes d'auscultation et de percussion manquaient. La radioscopie confirma le diagnostic, mais ne le fit pas, puisque notre opinion s'était faite, basée sur les signes généraux, sur la dyspnée et sur l'absence des signes classiques d'auscultation.

L'intervention chirurgicale fut suivie d'un succès complet.

Mêmes données cliniques et même succès dans les cas suivis et opérés une fois avec Toubert (1) et une autre fois avec Sencert (2).

J'ai encore eu l'occasion d'examiner et diagnostiquer un épanchement péricardique, en 1917, chez un individu qui avait tenté de se suicider en avalant des épingles anglaises ouvertes.

La pointe de l'une de ces épingles avait traversé l'œsophage et inoculé le péricarde. Mais ce malade me fut montré trop tard, quelques instants seulement avant sa mort.

Cet ensemble de cas, y compris particulièrement la découverte d'autopsie faite ces jours derniers, me confirme dans cette notion qui a pour moi la valeur d'une chose très sûre : le diagnostic de l'épanchement péricardique est chose difficile. Mais surtout, les symptômes décrits comme classiques sont trompeurs, foncièrement inexacts ; ils conduisent à méconnaître même l'hypothèse du diagnostic ; par conséquent, ils n'engagent pas le clinicien à recourir à la radioscopie qui lui donnerait une confirmation nette.

Dans aucun des cinq cas ci-dessus relatés, il n'y avait ni éloignement des bruits du cœur, ni absence de choc de la pointe. Dans les cas où la percussion du cœur a été faite, il n'y avait pas d'augmentation de la matité de l'aire cardiaque.

Quant à la valeur de l'encoche de Sibson, Cassaet en a fait bonne justice.

Ce qui, cliniquement, doit toujours mettre le clinicien en éveil, c'est le pouls paradoxal. Ce n'est pas, assurément, un signe formel ; je ne me charge pas d'en expliquer le mécanisme, mais je sais bien qu'en plusieurs cas, il m'a conduit au diagnostic et a permis d'obtenir du chirurgien une intervention qui a sauvé le malade.

Soupçonner cliniquement le diagnostic, tout au moins assez pour faire intervenir la radioscopie qui fournit presque toujours une confirmation indiscutable, c'est le premier acte, l'essentiel.

Quant au traitement, les chirurgiens qui ont opéré les cas relatés ci-dessus ont été d'accord pour dire : Inutile de faire des ponctions exploratrices et prétendues évacuatrices. Ces ponctions sont inutiles parce que, le plus souvent, elles ne fourniront rien. Elles peuvent être dangereuses, comme

(1) TOUBERT et CHAVIGNY, *Lyon médical*, 1912.

(2) CHAVIGNY et SENCERT, *Revue médicale de l'Est*, juin 1921.

on en a publié des exemples. Comme il faudra en arriver à la péricardotomie, mieux vaut décider celle-ci d'emblée. Seule la péricardotomie est curative. Les trois cas chirurgicalement traités ont été trois succès complets.

Le devoir du médecin est de diagnostiquer la péricardite avec épanchement de façon aussi précoce que possible, pour l'aiguiller vers le traitement chirurgical.

Il n'y arrivera qu'en sachant se défendre contre l'impression trompeuse de signes qui lui font croire à l'absence d'épanchement.

La loi des séries cliniques m'a apporté un deuxième cas presque identique au précédent, alors que le présent article était à l'impression.

Dans la nuit du 24 au 25 janvier, au cours d'une rixe après boire, un sujet âgé de trente et un ans reçoit un coup de couteau dans le troisième espace intercostal gauche, vers le point d'articulation du cartilage avec la côte. Par cette plaie, large d'un centimètre et demi, du sang s'écoule en abondance et l'état du blessé devient presque immédiatement grave. Il est apporté d'urgence à l'hôpital où l'on constate les signes d'un hémothorax gauche assez abondant déjà, estimé à plus d'un iltre.

En raison de la gravité du cas, une intervention chirurgicale est tentée aussitôt. Par un volet thoracique allant de la deuxième à la cinquième côte, on aborde la languette pulmonaire qui recouvre en partie la portion supérieure du péricarde. Cette languette pulmonaire, transpercée de part en part par le coup de couteau, laisse échapper du sang et de l'air. Il en est fait la suture. On évacue environ trois quarts de litre de sang qui se trouve dans la plèvre gauche. L'inspection du péricarde ne permet de constater l'existence d'aucune plaie à sa surface ; aucun signe d'épanchement péricardique n'est noté.

On arrive à regonfler le poumon par l'appareil à surpression, puis on referme la plaie. L'état du blessé reste très précaire, malgré les diverses médications employées. A aucun moment, jusqu'à à l'instant de la mort, il n'est noté aucun signe d'épanchement péricardique.

La mort survient dans la soirée du 28 janvier c'est-à-dire au quatrième jour, par défaillance cardiaque et dyspnée extrême.

A l'autopsie, on trouve environ trois quarts de litre de sang vers la base de la plèvre gauche. La suture pulmonaire a bien tenu, et par sa partie postérieure la languette pulmonaire est devenue adhérente à la portion sous-jacente du péricarde.

En détachant alors avec précaution ces adhérences, on s'aperçoit qu'il existe un peu profondément déjà, vers la face presque latérale du péricarde, une plaie perforante de celui-ci, longue d'un centimètre. Dans le péricarde, un demi-litre au moins de liquide franchement purulent, et les deux feuillets de la séreuse sont doublés par des fausses membranes dont l'aspect est en langue de chat.

Dans ce cas comme dans le précédent, rien n'était venu appeler l'attention du clinicien sur l'existence d'un épanchement péricardique. L'examen radioscopique n'a pas été fait parce que rien n'était venu en indiquer soit l'utilité, soit la nécessité. La gravité extrême de l'état du blessé, aussitôt après l'intervention, explique aussi pourquoi l'examen radioscopique systématique n'a pas été fait.

C'est bien encore un cas qui vient affirmer, une fois de plus, combien la présence de liquide dans le péricarde est difficile à diagnostiquer, et ce cas vient confirmer celui qui avait été présenté dans la première partie de cet article.

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'hypertension veineuse.

L'étude de la tension veineuse est une méthode importante à la portée de tous les cliniciens et qui permet d'obtenir des renseignements intéressants sur l'état de la circulation de retour. Dans la *Chroniqua medica Mexicana* (1er juillet 1930), JUAN CARLOS PLA expose les résultats obtenus dans ses travaux sur la tension veineuse pour suivis d'après les règles posées par Maurice Villaret et ses élèves :

1° L'hypertension veineuse peut être latente ou paroxystique, localisée ou généralisée.

2° L'hypertension latente et secondaire est un signe important et parfois le premier signe d'une décompensation cardiaque.

3° L'hypertension veineuse et paroxystique survient chez les tuberculeux et a une grande valeur comme signe précurseur d'une hémoptysie.

4° L'hypertension veineuse localisée peut être un élément de valeur diagnostique importante pour découvrir les causes parfois cachées de compression, comme dans les côtes cervicales.

5° Lorsqu'elle est généralisée et correspond à un déséquilibre circulatoire, elle constitue un élément de pronostic important, permettant presque toujours d'affirmer que si elle revient à la normale par le traitement, l'évolution de la maladie sera favorable ; au contraire, si malgré le traitement l'hypertension veineuse reste irréductible, le pronostic doit être considéré comme fatal.

J.-M. SUBILEAU.

L'anesthésie à l'alcool éthylique par voie intraveineuse ; étude comparative avec l'anesthésie par le chloroforme, le balsoforme et la cocaïne.

Toutes les substances anesthésiques actuellement connues sont plus ou moins nocives à l'organisme, susceptibles d'amener des lésions hépatiques et rénales temporaires ou définitives. On a cependant, ces dernières années, cherché à réduire la toxicité des anesthésiques en diminuant leur concentration. En abaissant à 25 p. 100 la concentration des mélanges anesthésiques on a pu diminuer la toxicité sans nuire à l'effet anesthésique CAVALDON SALOMONCA (*Revue « Pasteur »* de Mexico, avril 1930) rapporte les résultats obtenus dans 11 cas d'anesthésie à l'alcool éthylique par voie intraveineuse et compare la toxicité de ce produit avec celle du chloroforme, du balsoforme et de la cocaïne.

L'auteur utilise une concentration de 25 p. 100 ; la quantité d'alcool à injecter correspond à 3 centimètres cubes par kilogramme de poids du malade.

L'injection provoque une douleur plus ou moins intense au niveau de la veine : trois à quatre minutes après, la somnolence apparaît suivie parfois d'une légère période d'excitation. L'anesthésie survient lorsque les trois quarts de la solution ont été injectés : le facies est calme, les lèvres et les lobules des oreilles sont rosés, la respiration est lente et superficielle, la tension artérielle et le pouls restent sans changements appréciables, les urines sont claires et plus abondantes ; au cours des laparotomies, le silence abdominal est absolu. La perte de connaissance se prolonge pendant trois à six heures. Les vomissements sont très rares. Le lendemain de l'anesthésie la veine reste un peu douloureuse et augmentée de volume.

L'auteur a étudié les effets de l'anesthésie à l'aide de l'épreuve de Thiers et Rosenthal et de la glycosurie provoquée pour le foie, et à l'aide de la phénolsulfonephtaléine pour le rein, en complétant par la recherche de l'albumine, de l'hémoglobine, du glucose et des cylindres rénaux dans les urines. De ce travail il faut tirer les conclusions suivantes :

1° Le chloroforme lèse profondément l'épithélium rénal et provoque parfois une insuffisance hépatique légère.

2° Le balsoforme provoque des lésions rénales et une légère insuffisance hépatique.

3° Les lésions les plus légères ont été rencontrées dans l'anesthésie rachidienne par la cocaïne.

4° L'alcool éthylique par voie endoveineuse provoque des lésions rénales analogues à celles rencontrées avec les trois substances précédentes ; mais aucune lésion hépatique ne fut constatée dans les 11 cas cités dans ce travail.

5° L'anesthésie par l'alcool est supérieure, et a l'avantage de ne provoquer aucune syncope cardiaque ni primaire, ni secondaire. Cette anesthésie serait surtout indiquée dans les interventions sur l'extrémité céphalique.

J.-M. SUBILEAU.

L'acidose des néphrites.

Dans une thèse publiée par la *Revista clinica de Bilbao* (juin 1930, p. 245-279), JUAN VIAR Y BAYO publie les dosages effectués dans 20 cas de néphrite et 5 cas d'affections diverses. Il rappelle d'abord le rôle du rein dans la régulation de l'équilibre acido-basique du sang ; puis il discute le mécanisme de l'acidose des néphrites : rétention d'acides minéraux, rétention d'acides organiques, production insuffisante d'ammoniaque, diminution des bases du sang, rétention de corps cétoniques ; il a recherché spécialement ces corps dans le sang des néphritiques et a constaté leur augmentation dans les cas où les malades recevaient un régime cétogène ou insuffisamment riche en hydrates de carbone ; il pense que la rétention de corps cétoniques joue un rôle important dans l'établissement de l'acidose. L'acidose des néphrites ne lui paraît pas comporter de thérapeutique particulière.

JEAN FLEURY.

Troubles digestifs d'origine génitale.

On sait combien est fréquemment rencontrée la dyspepsie d'origine génitale. SALMERO CASTILLON et SALA ROIG (*Ars Medica*, novembre 1929) reconnaissent deux groupes différents de malades : les uns connaissent leur affection génitale et s'en préoccupent à un tel point que la dyspepsie est la conséquence de cette réaction nerveuse ; les autres ignorent leur maladie génitale, se plaignent simplement de l'estomac et on ne peut attribuer la dyspepsie qu'à des troubles réflexes.

JEAN FLEURY.

L'amélioration subjective post-hémorragique dans les ulcères digestifs.

C'est un fait connu que les porteurs d'ulcus gastrique ou duodénal voient souvent une amélioration de leurs troubles subjectifs à la suite des hémorragies. On tend généralement à admettre qu'il s'agirait d'une neutralisation de l'acidité gastrique par le sang épanché dans l'estomac. Au contraire, LORENZO VELASQUEZ (*Clinica y Laboratorio*, mars 1930) pense que cette amélioration est due à une protéinothérapie réalisée par l'hémorragie digestive. Il constate que l'ulcération traumatique provoquée chez le chien guérit plus vite si on soumet ensuite cet animal à une gastrorragie ou à une saignée ; cependant des saignées répétées retardent la cicatrisation, sans doute parce que l'anémie affaiblit les défenses organiques et entrave les effets de la protéinothérapie.

JEAN FLEURY.

Valeur de la vitesse de sédimentation des hématies dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte.

L'étude de la vitesse de sédimentation des globules rouges paraît fournir des indications intéressantes sur le degré d'activité des lésions de la tuberculose pulmonaire. Pratiquant cette méthode sur 189 malades, RAFAEL NOVARRO arrive aux conclusions suivantes (*Los Progresos de la Clinica*, juillet 1930) : La rapidité de la sédimentation est une donnée importante pour le diagnostic d'évolutivité d'une lésion tuberculeuse ; elle varie avec le type de la lésion et son extension, étant plus grande dans les processus exsudatifs et fibro-caséeux avec prédominance exsudative et tendance destructive que dans les processus fibreux, fibro-caséeux peu évolutifs et hilaires. Les déterminations faites en série chez le même malade ont une certaine valeur pronostique en tant qu'elles marquent la tendance évolutive du processus, mais cette indication n'est valable que pour un court laps de temps. Le plus souvent la courbe des vitesses de sédimentation

successives affecte une marche irrégulière que l'on ne peut toujours expliquer par des modifications cliniquement appréciables : aussi une détermination isolée ne comporte-t-elle qu'une faible valeur L'influence du traitement se manifeste sur le temps de sédimentation et des déterminations en série sont une indication valable pour apprécier son efficacité. Le plus souvent les variations de la vitesse de sédimentation précèdent les symptômes cliniques, comme le signalent la plupart des auteurs, mais elles paraissent quelquefois leur succéder. Les épanchements pleuraux qui surviennent au cours du pneumothorax thérapeutique augmentent nettement la vitesse de sédimentation.

JEAN FLEURY.

Formes paroxystiques de la fibrillation auriculaire.

La fibrillation auriculaire qui se traduit par une arythmie complète est généralement définitive ; c'est pourquoi l'arythmie complète porte aussi le nom d'arythmie perpétuelle Les techniques modernes, l'électrocardiographie en particulier, ont permis aujourd'hui d'authentifier indiscutablement des formes paroxystiques et transitoires d'arythmie complète. ANTONIO CRESPO ALVAREZ en rapporte 6 cas avec reproduction d'électro cardiogrammes (*Los Progresos de la Clinica*, juillet 1930) survenus soit à la suite d'intoxication alcoolique et tabagique, soit chez une hyperthyroïdienne, soit chez des cardiaques porteurs de lésions valvulaires, soit même chez un sujet émotif dont l'examen n'a donné aucune indication étiologique. Tantôt ces accès paroxystiques sont suivis d'une arythmie perpétuelle, tantôt ils se reproduisent après des intervalles de parfaite santé. Leur pronostic est subordonné à la cause qui les détermine.

JEAN FLEURY.

Fréquence de l'hérédo-syphilis chez les nourrissons.

La fréquence de l'hérédo-syphilis est très diversement appréciée par les pédiatres ; alors qu'en France il existe une tendance à la déclarer très fréquente, les auteurs étrangers au contraire trouvent une proportion infiniment moindre d'hérédo-syphilitiques parmi les nourrissons qu'ils soignent. POLION BUXO IZAGUIRRE publie dans la *Revista de los servicios sanitarios y demographicos municipales de Barcelona* la statistique du service municipal de puériculture de cette ville : Sur 330 nourrissons, il trouve 18 enfants atteints de syphilis et 9 suspects ; 4 seulement présentent des manifestations cutanées de leur maladie beaucoup, nés de parents syphilitiques, ne présentent aucune manifestation pathologique Sur 48 cas de « maladie des vomisseurs habituels », un seul enfant était syphilitique. Malheureusement, tout en déclarant que la réaction de Bordet Wassermann peut être négative dans l'hérédo-syphilis, l'auteur ne précise pas sur quels critères il fonde ce diagnostic. Il semble n'admettre que les cas rendus évidents, tantôt par des manifestations absolument typiques, tantôt par des antécédents héréditaires très precis ; et ceci explique peut-être pourquoi les conclusions de cette statistique s'écartent beaucoup de celles de la plupart des auteurs français.

JEAN FLEURY.

Un nouveau traitement du lichen plan par la diathermothérapie médullo-sympathique.

Le système nerveux cérébro-spinal ou sympathique paraît jouer un rôle important dans la pathogénie du lichen plan La ponction lombaire, la radiothérapie médullaire et sympathique ont obtenu des résultats thérapeutiques intéressants, mais inconstants entre les mains de Ravaut, Pautrier et Hufschmidt, Gouin. JUAN JOSÉ MESTRE (*Revista de medicina y chirurgia de la Habana*, mai 1930) a employé la diathermie dans les conditions suivantes : il utilise deux plaques, placées l'une sur les dernières vertèbres cervicales et les premières dorsales (10 cm. × 17 cm.), l'autre sur le sternum (16 cm. × 19 cm.) ; l'application est quotidienne, dure quinze à vingt minutes et l'intensité du courant est de 1 500 à 3 000 milli ampères.

L'auteur rapporte 8 cas ainsi traités. Presque toujours le prurit disparaît plus ou moins complètement après les premières séances ; plus tardivement, mais moins constamment les lésions objectives s'améliorent, et après un traitement prolongé plusieurs semaines l'auteur put enregistrer de beaux succès.

JEAN FLEURY.

Sur l'action pathogène du BCG.

L'atténuation du pouvoir pathogène du BCG est-elle définitive? De nombreux travaux ont été consacrés à cette question, et E. HORMAECHE et J.-E. MACKINNON les résument dans *Anales de la Facultad de Medicina* de Montevideo (mars et avril 1930) ; leur travail personnel aboutit aux conclusions suivantes qu'il sera intéressant de vérifier : ils ont tout d'abord confirmé que la souche de BCG qu'ils ont etudiée conservait sa virulence habituelle, puisque, à la dose de 25 à 50 milligrammes, elle n'a pas produit chez le cobaye de lésions tuberculeuses à tendances progressives. Par contre, chez des cobayes atteints d'une infection streptococcique, les auteurs ont observé des lésions tuberculeuses généralisées. S'agit-il d'une diminution de la résistance du coabye ou au contraire d'une augmentation de la virulence du germe? Il semble que cette dernière interprétation doive être adoptée, car la généralisation des lésions tuberculeuses a été de plus en plus accentuée par chaque passage sur le cobaye infecté et elle a été observée chez des cobayes indemnes de toute autre infection

JEAN FLEURY.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE.

5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LA SYPHILIS EN 1931

PAR

G. MILIAN et L. BRODIER
Médecin de l'hôpital Saint-Louis. Ancien chef de clinique de la Faculté de Paris.

Immunité, superinfection et réinfection syphilitiques. — Les anciens syphiligraphes admettaient, avec Ricord, que les sujets syphilitiques ne peuvent être contaminés une seconde fois et que, en dehors de la syphilis héréditaire, il n'existe pas d'infection syphilitique sans chancre. Des faits cliniques assez nombreux et de multiples recherches expérimentales ont prouvé qu'il n'en est rien. Lafourcade et Horowitz (1) ont rappelé les travaux de divers expérimentateurs concernant l'immunité syphilitique chez l'animal, en particulier les travaux de Chesney et Kemp et ceux de Kolle. Ce dernier auteur a fait connaître les syphilis expérimentales sans symptômes et il a conclu, de ses recherches, qu'il n'existe pas, chez le lapin, d'immunité réelle à l'égard de la syphilis ; la seule immunité constatée chez cet animal est une immunité toute locale, une « immunité de chancre », laquelle n'empêche pas la généralisation des tréponèmes réinjectés.

Cette question figurait à l'ordre du jour du VIIIe Congrès international de dermatologie et de syphiligraphie qui s'est tenu à Copenhague, du 3 au 9 août 1930, et elle y a été le sujet de plusieurs rapports.

D'après Truffi (2), il n'existe pas, chez l'homme, d'immunité naturelle vis-à-vis de la syphilis ; et beaucoup d'espèces animales, considérées longtemps comme réfractaires à cette infection, ne le sont qu'en apparence. L'immunité acquise est liée à l'infection ; elle n'est transmissible qu'avec l'infection elle-même ; elle n'est donc pas une immunité vraie. Cette immunité que confère une infection de syphilis n'est pas davantage une immunité absolue ; l'organisme peut encore réagir à de nouvelles inoculations de virus. Chez l'homme, les lésions dues à la réinoculation reproduisent, d'ordinaire, le type des manifestations de la période évolutive dans laquelle le syphilitique se trouve. Il semble démontré que les spirochètes peuvent pénétrer dans l'organisme sans déterminer de lésion au point de pénétration.

Une immunité incomplète s'établit dès la période de première incubation ; cette immunité augmente progressivement dans la période de seconde incubation et elle est plus accentuée encore à la période des manifestations générales. Pendant la période de latence, l'immunité, d'abord très marquée, tend ensuite à s'atténuer ; elle est très faible dans la période tertiaire. Au cours de la paralysie générale, les téguments sont presque totalement réfractaires à la réinoculation syphilitique ; cet état réfractaire est moins évident au cours du tabes. L'infection congénitale peut ne laisser aucune immunité à l'égard d'une nouvelle infection.

Chez l'homme, l'immunité, bien qu'incomplète, existe à l'égard de toutes les souches de virus, tandis que le lapin n'a d'immunité que pour une souche donnée. Le traitement intense et précoce fait disparaître l'immunité, probablement en faisant disparaître l'infection. Des causes variées, toxiques, infectieuses, dysendocriniennes, etc., influent sur les conditions de l'immunité. Les tentatives d'immunisation, active et passive, n'ont pas encore donné un résultat concluant. On peut admettre, sans qu'il en existe de preuves absolues, que la syphilis de l'homme est susceptible de guérir.

De nombreux faits de réinfection syphilitique chez l'homme ont déjà été publiés. Lortat-Jacob et ses élèves (3) en ont relaté sept observations nouvelles, auxquelles sont venus se joindre deux cas de Lévy-Bing et Barthélemy (4) et un cas probable de C. Boyer (5). Toutefois, comme l'ont rappelé Metschersky (6), Hudelo et Rabut (7), un accident secondaire chancriforme peut, s'il est isolé, simuler complètement le chancre d'inoculation. D'autre part, selon l'opinion de Lortat-Jacob, de Truffi et de beaucoup de syphiligraphes, on ne peut actuellement établir une limite nette entre la réinfection et la superinfection ; aussi Lortat-Jacob préfère-t-il employer le terme « réinoculation », lequel signifie que le sujet n'est plus en état d'immunité au moment de la réinfection ou de la superinfection,

D'Après Truffi, on n'a pas encore démontré l'existence, chez l'homme ou l'animal, de souches différentes de spirochètes, douées de la propriété de se localiser dans des systèmes ou des organes déterminés ; on ne peut, cependant, nier un certain organotropisme du parasite, organotropisme lié aux conditions dans lesquelles le spirochète a longtemps vécu. Si tant est qu'il existe des rapports étroits entre l'allergie et l'immunité, une concordance entre ces deux états ne peut pas être toujours démontrée dans la syphilis. On n'a pu déceler la présence d'anticorps dans les liquides organiques des syphilitiques ; il est probable que les substances immunisantes sont plutôt d'origine tissulaire que d'origine humorale.

(1) L'immunité dans la syphilis (*Rev. franç. de dermat. et de vénéréol.*, sept.-oct. 1930, p. 462).

(2) Immunité, superinfection, réinfection dans la syphilis (*Congr. de Copenhague* et *Ann. de derm. et de syph.*, juillet 1930, p. 686).

(3) L. Lortat-Jacob, J. Roberti et Poumeau-Delille, Les réinoculations syphilitiques (*Ann. de derm. et de syph.*, janvier 1930, p. 2).

(4) Sur la réinfection (*Ann. des mal. vénér.*, oct. 1930, p. 759).

(5) Un cas clinique de réinfection syphilitique probable (*Ann. des mal. vénér.*, juillet 1930, p. 503).

(6) Superinfection et réinfection syphilitiques (*Congr. de Copenhague*, 1930).

(7) La syphilide secondaire chancriforme et la réinfection (*Ibid.*).

Brown (1) a exposé les résultats obtenus dans la syphilis expérimentale. Quelques lapins possèdent un haut degré d'immunité et résistent à l'infection syphilitique. Le plus souvent, les lapins infectés ont une résistance acquise : ils ne présentent plus de lésions, mais ils abritent des spirochètes capables d'infecter les lapins normaux. Les animaux réinoculés, avec des tréponèmes homogènes et surtout hétérogènes, quelque temps après le développement de la lésion primitive, présentent, d'ordinaire, une nouvelle lésion au point d'inoculation, parce que, à cette période de début, les moyens de défense sont encore minimes. Brown note, d'ailleurs, que la syphilis du lapin n'est pas absolument comparable à celle de l'homme. Les expériences faites sur cet animal plaident en faveur de la possibilité d'une réinfection, surtout dans les phases de début et chez les animaux soumis au traitement arsenical.

D'après Matsumoto (2), on peut réaliser expérimentalement une infection syphilitique sans chancre ; il est acquis que les tréponèmes introduits dans le scrotum, les testicules ou la cornée du lapin peuvent envahir les viscères sans produire de lésion locale ; de sorte qu'un animal qui n'a pas présenté de chancre peut être cependant infecté. La résistance à un nouveau virus qu'offrent les animaux syphilitiques est très variable ; à son extrême limite, on n'observe aucun signe de réinfection.

Chez la souris, l'inoculation intratesticulaire du tréponème ne détermine généralement, d'après Li Yuan Po (3), aucun trouble apparent ; toutefois, le testicule inoculé reste virulent pour le lapin, au moins pendant cent trente-cinq jours.

Hoffmann (4) a fait remarquer que l'immunité naturelle n'a qu'un rôle effacé en pathologie humaine. Au niveau du chancre, la réaction de défense de la peau est telle qu'aucun chancre nouveau ne peut se produire. La superinfection intervient peut-être dans les faits de séro-récidives inexpliquées chez des sujets traités par des doses massives de salvarsan.

Quoi qu'il en soit, l'immunisation de l'homme contre la syphilis se heurte encore, comme l'a noté Nekàm (5), à d'importantes difficultés biologiques.

Notions générales concernant la syphilis. — Dujardin a fondé sur les états d'allergie ou d'anergie de l'organisme infecté un essai de *systématisation de la syphilis*. Les syphilis primaire et secondaire correspondent à un stade d'anergie cutanée ; à une période plus tardive, tantôt la maladie réalise un état d'allergie, à la faveur duquel se développeront des lésions gommeuses, tantôt elle demeure anergique et cette absence d'allergie conduit à la syphilis secondaire tardive, au tabes et à la paralysie générale.

Les recherches de Sezary et Coumétou (6) n'ont pas confirmé la théorie de Dujardin. Les réactions cutanées positives et négatives au sérum de cheval se rencontrent en proportion égale chez les malades atteints de lésions gommeuses et chez ceux atteints de tabes et de paralysie générale. Cette théorie est, d'ailleurs, contredite par le développement de gommes cutanées chez des tabétiques ou des paralytiques généraux.

Sézary et Martinet (7) ont étudié les *albumines du sérum des syphilitiques secondaires*. Ils ont constaté, chez ces malades, la présence d'une quantité normale des lipides et, par contre, un abaissement marqué du quotient albumineux sérine/globuline, lequel est toujours inférieur à l'unité. Cet abaissement semble dû principalement à la diminution de la sérine et, pour une faible part, à l'augmentation de la globuline. Il n'est pas lié aux réactions positives de Wassermann et de Hecht ; il semble plutôt en relation avec un trouble du métabolisme, conséquence de la septicémie tréponémique. Sous l'influence du traitement, le quotient albumineux s'élève, sans toutefois atteindre les chiffres normaux.

Certains syphiligraphes ont supposé que les lipases du sang pourraient servir à la destruction des tréponèmes, de même que la lipase des épanchements tuberculeux détruit les bacilles de Koch. Ils ont été ainsi amenés à doser le taux des *lipases du sérum sanguin* chez les syphilitiques. Les résultats obtenus par Grzybowski (8) ont été trop variables et trop irréguliers pour qu'on puisse en déduire une conclusion ferme. Chapiro, Bachkévitch et Kaufmann (9) ont repris ces recherches. Ils ont constaté que l'indice de lipase du sérum sanguin des syphilitiques varie dans de notables proportions, à toutes les périodes de l'affection. D'une façon générale, il est le plus souvent normal à la période du chancre, tandis qu'il est abaissé aux périodes secondaire et tertiaire, et surtout dans la syphilis nerveuse et dans la syphilis viscérale. Le traitement antisyphilitique détermine une augmentation relative du taux des lipases dans le sang.

(1) *Congr. de Copenhague*, 1930.

(2) État réfractaire des lapins syphilitiques à la réinoculation (superinfection et réinfection) (*Ibid.*).

(3) Syphilis inapparente de la souris par inoculation intratesticulaire du *Treponema pallidum* (*C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 22 nov. 1930, p. 561).

(4) Considérations cliniques sur la résistance naturelle et l'immunité spécifique dans la syphilis. Processus de la période d'incubation dans l'infection primaire et seconde ; conditions de la formation du chancre ; exceptions à la loi de Colles ; syphilis binaire (*Congr. de Copenhague*, 1930).

(5) Considérations sur la recherche de l'immunité dans la syphilis (*Ibid.*).

(6) L'allergie cutanée au sérum de cheval dans les différentes formes de la syphilis (*Ann. de derm. et de syph.*, nov. 1930, p. 1138). — M. Coumétou, L'allergie dans la syphilis ; son étude par l'intradermo-réaction au sérum de cheval (Thèse de Paris, 1930).

(7) Les albumines du sérum des syphilitiques secondaires (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 mai 1930, p. 945).

(8) Les lipases du sérum sanguin dans la syphilis (*Przeglad Dermatol.*, 1929, p. 505).

(9) L'indice de lipase du sérum sanguin dans le lupus et les divers stades de la syphilis (*Rev. fr. de derm. et de vénéréol.*, juillet-août 1930, p. 389).

Notions étiologiques. — G. Massia et J. Rousset (1) ont indiqué une méthode de *coloration du tréponème* par une solution aqueuse de bleu Victoria, selon la formule de Keil. Plus simple et plus rapide que la méthode de Fontana-Tribondeau, cette technique colore les tréponèmes en bleu-noir intense.

Levaditi et ses collaborateurs (2) ont poursuivi leurs recherches sur le *cycle évolutif du tréponème*. Chez le lapin, le greffon syphilitique se transforme en syphilome, au fur et à mesure que les tréponèmes envahissent les tissus de l'animal. Par contre, chez la souris, l'inoculation sous-cutanée du virus syphilitique ne donne pas lieu à un syphilome local ; dès le deuxième ou le troisième jour après son insertion sous-cutanée, le greffon ne présente plus de tréponèmes ; il peut cependant contenir encore le virus syphilitique le septième et même le dix-septième jour après son insertion. Le tréponème n'est donc, très vraisemblablement, qu'une des phases du cycle évolutif du virus syphilitique, cycle comportant un stade infravisible, quoique virulent. Seule, la phase spirochétienne du virus peut déclencher des réactions tissulaires donnant lieu aux syphilomes ; la phase infravisible assure la conservation du virus dans certains organes pendant la période latente de l'infection.

Y. Manouélian (3) croit avoir trouvé la phase préspirochétienne du virus sous la forme de fins granules, munis d'un filament ténu, qu'il a constatés, dans les coupes d'une scléro-gomme, à côté de formes typiques et atypiques du tréponème.

Les formes atypiques du tréponème ont été souvent décrites. Sézary (4) rappelle les avoir signalées dès 1907. Levaditi (5) en a distingué huit variétés : 1° des spirochètes moniliformes ; 2° des spirochètes en massue ou en haltères ; 3° des spirochètes en boucles serrées et fermées ; 4° des spirochètes en boucles mal formées ; 5° des spirochètes en boucles compactes ; 6° des spirochètes en forme de virgule ou de point d'interrogation ; 7° des spirochètes à l'état de granulations ; 8° enfin des formes granuleuses presque ultramicroscopiques, qui représentent la phase préspirochétienne du virus syphilitique.

D'une enquête menée près des principaux syphigraphes de l'Europe, Mme Füss (6) conclut qu'il y a actuellement une *recrudescence de la syphilis* dans le vieux continent. Cette recrudescence a commencé à se manifester : vers 1924 en Italie, vers 1925 en Angleterre, en France et en Roumanie, vers 1926 en Autriche, en Esthonie, en Suède et en Suisse, vers 1927 en Finlande, en Lithuanie et en Norvège, vers 1928 en Belgique. D'autre part, la diminution des cas de syphilis, observée après la guerre, est enrayée : depuis 1924 aux Pays-Bas, et depuis 1926 en Pologne. Le Danemark et l'Espagne sont les seuls pays d'Europe dans lesquels le nombre des cas de syphilis semble continuer à décroître.

Les faits de *syphilis consécutive à une transfusion sanguine* se multiplient. En janvier 1930, Aubertin et Fleury (7) en avaient réuni neuf cas. D'autres exemples en ont été publiés depuis. Dans un cas observé par Lévy-Solal, Tzanck et Werth (8), le donneur de sang avait été le mari, syphilitique ancien, dont on pouvait croire la femme contaminée antérieurement, en raison d'une longue cohabitation et de deux avortements spontanés. Gougerot, Fiessinger, Bruno et Dally (9) ont observé deux malades (auxquels il faut adjoindre un troisième, observé par Hudelo) qui contractèrent la syphilis au cours d'injections sanguines intraveineuses de rajeunissement, pratiquées dans un même Institut. Si, dans les grandes hémorragies, la transfusion sanguine peut seule sauver la vie du malade, quand il s'agit d'une transfusion facultative, dont les indications sont souvent discutables, c'est une faute lourde de la part du médecin, de pratiquer l'opération sans avoir préalablement pris toutes les précautions pour éviter une contamination syphilitique.

Dans un cas relaté par Tzanck et Werth (10), une syphilitique latente, présumée saine après six examens cliniques et sérologiques négatifs, a donné son sang dix-huit fois sans déterminer aucune contamination syphilitique.

Le chancre n'est pas l'exorde nécessaire de l'infection syphilitique. Il fait défaut, d'après Milian (11) 1° dans la syphilis constitutionnelle ; 2° dans la syphilis héréditaire ; 3° quand il y a pénétration cutanée ou muqueuse du virus sans effraction ; 4° quand l'inoculation a eu lieu par voie veineuse. Dans les conditions ordinaires de contamination, l'absence du chancre est due : tantôt au petit nombre de germes inoculés ou à leur peu de virulence quand le sujet contaminant a été traité ; tantôt à l'état de défense du sujet contaminé, soit que celui-c

(1) Sur une méthode de coloration rapide du tréponème de la syphilis (*Réun. dermatol. de Lyon*, 20 juin 1930).

(2) P. Levaditi, P. Lépine et R. Schoen, Relation entre le cycle évolutif du *Treponema pallidum* et la genèse des lésions syphilitiques (*C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 3 mai 1930, p. 72).

(3) Gommes syphilitiques et formes anormales du tréponème. Ultra-virus syphilitique (*C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 17 mai 1930, p. 249).

(4) Les formes atypiques et la forme granuleuse du tréponème pâle (*Ibid.*, 15 nov. 1930, p. 444).

(5) Gommes syphilitiques et formes anormales du tréponème. Ultra-virus syphilitique (*Ibid.*, 31 mai 1930, p. 477).

(6) Le retour offensif de la syphilis en Europe (*Ann. des mal. vénér.*, déc. 1930, p. 881). — A. Sézary et E. Schulmann, Statistique des cas de syphilis récente au Dispensaire Lailler en 1929 (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 mars 1930, p. 396).

Syphilis après transfusion sanguine (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 janv. 1930, p. 69).

(8) Syphilis hématogène et loi de Colles (*Paris médical*; 1er mars 1930, p. 209).

(9) Deux cas de syphilisation par transfusion pour rajeunissement (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.* 11 déc. 1930, p. 1270).

(10) Syphilis et transfusion sanguine (absence de contamination en cas de syphilis latente) (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 31 janv. 1930, p. 132).

(11) Syphilis sans chancre (*Paris méd.*, 26 avril 1930, p. 375).

ait été syphilisé antérieurement, soit qu'il ait subi une médication antisyphilitique.

Milian, Louste, ont déjà publié des faits de *contamination syphilitique pendant l'incubation du chancre*. Dans un cas relaté par A. Sézary et G. Lévy (1), la contamination s'est effectuée au huitième jour de l'incubation chancreuse et dix-huit jours avant le début de l'accident primitif chez le mari ; aucune trace de chancre n'a été constatée chez la femme contaminée. Schulmann (2) a cité un fait analogue, dans lequel un mari contamina sa femme huit jours avant l'éclosion de son chancre. Dans un troisième cas, observé par Cl. Simon (3), un médecin infecta sa femme quatre jours avant de constater le début de son chancre.

Milan Kitchevatz (4) relate un cas exceptionnel de *contamination syphilitique professionnelle* chez un étudiant en médecine qui présenta un chancre du pouce au niveau d'une plaie qu'il s'était faite, quinze jours auparavant, en coupant le foie d'un hérédo-syphilitique mort-né et macéré.

Chancre syphilitique. — L'ecthyma peut simuler un chancre syphilitique ; chez un malade observé par Milian et Michaux (5), l'ulcération ecthymateuse du gland était accompagnée d'une adénite inguinale suppurée et simulait surtout le chancre mou ; la coïncidence d'éléments ecthymateux sur les membres inférieurs facilitait ici le diagnostic. Gaté et Treppoz (6) ont, de leur côté, observé, chez une nourrice, une ulcération chancriforme du sein avec polyadénopathie axillaire; toutes les recherches faites pour déceler la syphilis furent négatives.

Des faits de *chancres syphilitiques extragénitaux* ont été publiés par Gaté et Giraud (7), E. Lépinay (8), Rebattu et ses collaborateurs (9), Viale, Le Coq et Ronchèse (10). Chez un homme âgé de soixante ans ayant un chancre syphilitique sous-lingual, E. Schulmann et Gallerand (11) ont noté une aggravation de l'infection par la enriethérapie des ganglions sous-maxillaires. J. Vilensky (12) a réuni 48 cas de chancre syphilitique de la langue; ces chancres sont trois fois plus fréquents chez l'homme que chez la femme ; ils représentent 5 p. 100 de la totalité des chancres extragénitaux. Ils peuvent affecter trois formes : une forme ulcérative (érosive, ulcéreuse, fissulaire) ; une forme hypertrophique (en plateau, papuleuse, scléreuse), et une forme mixte (papulo-ulcérative, ulcéro-hypertrophique).

F. Blum et J. Bralez (13) ont étudié, à l'occasion d'une observation personnelle, les *chancres syphilitiques géants*, dont ils distinguent trois variétés : les chancres érosifs, les chancres ulcéreux, et les chancres à forme tumorale. Ces chancres siègent le plus souvent au tronc et aux membres, spécialement à l'abdomen, au pli inguinal et à la cuisse. Ils s'accompagnent ordinairement d'une forte réaction ganglionnaire.

Gougerot et P. Blum (14) ont souligné l'intérêt que présente parfois, pour le diagnostic précoce de la syphilis, la *recherche du tréponème dans le suc ganglionnaire* prélevé par ponction.

La *splénomégalie* de la période primaire, sur laquelle Louste a plusieurs fois insisté, a été constatée par Assada (15) 61 fois sur 65 cas de chancres syphilitiques ou mixtes ; elle existe dès le troisième jour qui suit l'apparition du chancre.

Périodes secondaire et tertiaire. — J. Fouquet (16) a publié un exemple de *syphilides varicelliformes*, dont le diagnostic fut confirmé extemporanément par la constatation de nombreux tréponèmes dans la sérosité des vésicules.

D'après Gougerot et ses collaborateurs (17), les accidents cutanés qui surviennent chez les syphilitiques arséno-résistants ou arséno-récidivants ont, le plus souvent, l'aspect monomorphe de *syphilides papulo-squameuses* disséminées ; assez fréquemment, dans ces cas, la réaction de Bordet-Wassermann

(1) Contamination syphilitique pendant l'incubation du chancre (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 nov. 1930, p. 1188).

(2) *Ibid.*, 13 nov. 1930, p. 1189.

(3) *Ibid.*, 13 nov. 1930, p. 1190.

(4) Contamination syphilitique professionnelle sur le cadavre (*Ibid.*, 10 avril 1930, p. 484).

(5) Ulcération ecthymateuse du gland avec bubon inguinal ; étiologie ecthymateuse possible de certaines ulcérations génitales adénogènes cryptogénétiques (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, mars 1930, p. 132).

(6) Ulcération du sein à caractère de chancre syphilitique au début. Multiples recherches de tréponèmes constamment négatives. Sérologie négative au trente-cinquième jour, Pyodermite nécrotique atypique? (*Réun. dermat. de Lyon.* 26 juin 1930).

(7) Chancres syphilitiques bipolaires (*Ibid.*, 16 janv. 1930). — Gaté, Giraud et Vidal, Chancres syphilitiques ulcéreux de la marge de l'anus (*Ibid.*, 20 mars 1930).

(8) Chancres extragénitaux (*Ann. de derm. et de syph.*, avril 1930, p. 380).

(9) Rebattu, Gaté, Chabachon et Giraud, Chancre syphilitique nain érosif du pilier antérieur du voile du palais, dépisté par l'adénopathie satellite (*Réun. dermat. de Lyon*, 19 déc. 1929).

(10) Chancre mixte de l'amygdale (*Arch. intern. de aryngol.*, mai 1930, p. 518).

(11) Chancre syphilitique buccal traité par le radium. Syphilis secondaire floride (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 8 mai 1930, p. 590).

(12) Chancre syphilitique de la langue (Thèse de Paris, 1930).

(13) Chancres géants (*Paris méd.*, 25 oct. 1930, p. 365). — Chancre géant de l'abdomen (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 16 janv. 1930, p. 103).

(14) Diagnostic de la syphilis par la ponction des ganglions et la recherche du tréponème dans le suc ganglionnaire (*Paris méd.*, 1er mars 1930, p. 207).

(15) La splénomégalie de la syphilis au cours des périodes primaire et secondaire (Thèse de Montpellier, 1930).

(16) Syphilides varicelliformes (*Rev. fr. de derm. et de vénéréol.*, mai 1930, p. 269).

(17) Gougerot, Burnier, P. Blum et Ragu, Fréquence de la forme papulo-squameuse chez les syphilitiques arséno-résistants et arséno-récidivants, et du Bordet-Wassermann négatif (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 mars 1930, p. 349). — Gougerot, Burnier, Ragu et Weill, Syphilis arséno-résistante. Fréquence de la forme papulo-squameuse et du Bordet-Wassermann négatif (*Ann. des mal. vénér.*, mai 1930, p. 321).

est presque négative ou même négative. Gaté (1) a également insisté sur le caractère érythémato-squameux des syphilides cutanées chez ces malades.

De recherches faites sur la *réaction de Herxheimer*, Bizzozero (2) conclut que cette réaction est liée au tréponème vivant et non au tissu syphilitique ; en effet, les nodules provoqués par les infections intradermiques d'extraits de tréponèmes ne réagissent pas aux applications d'une pommade mercurielle. La réaction de Herxheimer provoquée par le mercure est une conséquence de la stimulation du tréponème ; celle que provoquent les arsénobenzènes résulte de deux facteurs : l'un spécifique, qui est l'action tréponémicide du remède ; l'autre non spécifique, qui est l'action vaso-dilatatrice de l'arsénobenzol.

Milian a, depuis longtemps, rattaché à la syphilis certaines *pigmentations buccales* considérées autrefois comme physiologiques. Gougerot et Burnier (3) ont cité un nouvel exemple de ces pigmentations syphilitiques. Chez un homme, observé par Milian et L. Périn (4), et qui présentait, en même temps que la leucoplasie, des taches pigmentaires sur la muqueuse jugale, une de ces taches était devenue mélano-sarcomateuse.

Sabouraud (5) a insisté sur les difficultés que présente le diagnostic des *syphilides tertiaires en corymbes* qui se développent parfois isolément au cuir chevelu, et que l'on peut confondre avec l'impétigo ou avec des lésions tuberculeuses.

Certaines syphilides tertiaires ont un *aspect lupoïde* très marqué. Une femme âgée de vingt-neuf ans, soignée par Gaté et Treppoz (6), présentait sur le nez des syphilides secondo-tertiaires végétantes, au niveau desquelles la vitro-pression décelait des nodules lupoïdes ; l'examen histologique y montrait des formations tuberculoïdes avec cellules géantes ; mais la réaction de Wassermann positive et l'action rapidement efficace du traitement antisyphilitique démontrèrent la nature syphilitique des lésions. D'après Aubin et Maduro (7), l'ulcération syphilitique tertiaire des fosses nasales revêt presque toujours un aspect lupoïde, tandis que la syphilis tertiaire ulcéro-gommeuse classique est de règle au niveau du pharynx.

Les gommes syphilitiques de la peau et des muqueuses peuvent, exceptionnellement, être accompagnées d'*adénopathies syphilitiques tertiaires*, Milian et ses élèves (8) en ont recueilli 5 cas dans la littérature médicale française. Ils en ont observé un nouvel exemple chez un homme âgé de soixante-quatre ans, qui présentait, depuis deux mois, une ulcération indurée de la muqueuse jugale en même temps qu'une tumeur ganglionnaire indolente dans la région sous-maxillaire correspondante ; la réaction de Bordet-Wassermann était négative, et une biopsie des lésions jugales montrait une structure rappelant celle du lymphadénome. Mais le traitement d'épreuve, indiqué par une leucoplasie concomitante, fit disparaître toutes les lésions.

D'après Milian, la syphilis conserve, d'ordinaire, au cours de son évolution, les modalités éruptives qu'elle a présentées à son début. Chez un malade ayant eu, vingt-cinq ans auparavant, une *syphilis maligne précoce* et dont le corps présentait 80 à 100 cicatrices de lésions secondaires ulcéreuses, Milian (9) a observé des syphilides ulcéreuses du gland, du prépuce, du pli inguinal et de la cuisse. Il s'agissait, dans ce cas, d'une infection particulièrement dermotrope. Les formes neurotropes de la syphilis s'accompagnent usuellement de leucoplasie et non de gommes : « Le même virus, dit Milian, qui fait le tabes, résistant au traitement, fait également la leucoplasie, douée de la même résistance. »

Milian (10) a minutieusement étudié deux autres cas de syphilis maligne précoce, lesquels étaient remarquables : 1° par la multiplicité et l'étendue des ulcérations ; 2° par le développement de celles-ci dès le deuxième mois de l'infection ; 3° par leur début sous forme d'une papule œdémateuse, presque bulleuse ; 4° par la faiblesse générale et l'amaigrissement des malades ; 5° par l'œdème des paupières et des membres inférieurs, sans albuminurie, et qui a cédé au traitement antisyphilitique ; 6° par la diarrhée avec langue humide ; 7° par la fièvre intermittente ou rémittente, la température variant entre 38° et 39° ; 8° pour l'intégrité complète du système nerveux; 9° enfin, par la guérison «foudroyante» des accidents obtenue par l'arsénobenzol, alors que le mercure et d'autres arsenicaux avaient été inefficaces. Dans ces deux cas, la réaction de Wassermann était très positive, et le tréponème fut constaté, non dans les ulcérations, mais dans les papules initiales.

L'absence de roséole, dans la syphilis maligne précoce, explique l'absence d'alopécie dans ces cas et prouve, d'après Milian, que l'alopécie syphilitique résulte d'une chute des poils au niveau des ta-

(1) Sur le caractère érythémato-squameux des syphilides cutanées chez les arséno-résistants (*Réun. dermat. de Lyon*, 20 mars 1930).

(2) Sur la réaction d'Herxheimer (*Ann. de derm. et de syph.*, janv. 1930, p. 44).

(3) Pigmentation labiale et jugale chez une syphilitique (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 févr. 1930, p. 264).

(4) Taches pigmentaires de la muqueuse buccale. Mélanosarcome secondaire (*Ibid.*, 13 févr. 1930, p. 269).

(5) Le diagnostic des syphilis tertiaires en corymbes au cuir chevelu (*La Presse méd.*, 19 avril 1930, p. 537).

(6) Syphilis secondo-tertiaire du nez à forme lupoïde et végétante (*Réun. dermat. de Lyon*, 26 juin 1930).

(7) Les formes pseudo-tuberculeuses de la syphilis tertiaire du nez et du pharynx (*Arch. intern. de laryngol.*, juillet-août 1930, p. 805).

(8) G. Milian, L. Périn et L. Michaux, Ulcère gommeux syphilitique de la muqueuse buccale, accompagné d'adénopathie et simulant histologiquement un lymphadénome (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, mai 1930, p. 260).

(9) Syphilis maligne précoce. Manifestations ulcéreuse ultérieures (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, mai 1930 p. 266).

(10) Syphilis maligne précoce (*Ibid.*, juin 1930, p. 336).

ches de roséole, « comme la tache blanche de la syphilide pigmentaire est le reliquat d'une tache de roséole » (Milian).

Favre (1) a insisté sur les *myosites syphilitiques*, souvent latentes, situées au-dessous de syphilides cutanées ulcéreuses, bien que n'ayant aucun rapport de continuité avec ces dernières. Chez une femme, observée par Milian et Garnier (2) et qui présentait, outre un syndrome de Raynaud, des syphilides nodulaires de la face et une périostite du tibia, une myosite scléreuse syphilitique des masséters déterminait une constriction permanente des mâchoires. Cette femme, qui n'avait jamais été traitée pour la syphilis, avait eu 22 grossesses, dont 17 s'étaient terminées par des fausses couches, 14 par l'expulsion d'enfants mort-nés, et 5 seulement par la naissance d'enfants vivants bien que de santé chétive.

La *syphilis latente* a une importance que Milian (3) a mise en valeur. Après la contamination, l'infection n'est réellement latente que pendant huit à dix jours ; passé ce délai, il se développe un chancre microscopique contenant des tréponèmes, ce qui explique les faits de contamination pendant la période d'incubation de la syphilis. Une injection massive de 606 peut rendre la syphilis latente pendant des semaines et même des mois.. Mais c'est surtout à la période tertiaire que l'infection demeure latente. Milian a signalé qu'il persiste souvent, à la place du chancre, des lésions et des tréponèmes qui peuvent se manifester tardivement, tantôt sous l'aspect d'un érythème appelé par Milian *erythema irritans* ou mieux *irritabile*, tantôt sous la forme du *chancre redux*. La syphilis est habituellement latente, pendant une longue période, chez les futurs tabétiques et paralytiques généraux. Chez l'homme, la syphilis latente explique les contaminations frustes de la femme ; chez celle-ci, elle rend compte des nombreux accidents syphilitiques observés chez les enfants de mères en apparence saines.

Sérologie. — Gouin et ses collaborateurs (4) ont poursuivi leurs recherches sur la *leucocyto-réaction* de la syphilis. Renato de Blasio (5) a fait remarquer que la leucocyto-réaction signalée par Gouin et la réaction hémoclasique étudiée par D'Amato sont deux temps différents d'un même phénomène, lequel est le choc hémoclasique ; mais il préfère la réaction de D'Amato parce que la leucopénie est plus spécifique que la leucocytose.

Les faits de *carence sérologique* au cours de la syphilis secondaire sont actuellement bien connus. De nouveaux exemples en ont été signalés par Cl. Simon (6), Pautrier, Hinard, et Lortat-Jacob. Ils'agit, toutefois, de faits exceptionnels, dont la proportion n'excède pas 2 à 5 p. 100, d'après Cl. Simon.

P. Photinos (7) a constaté une *réaction de Bordet-Wassermann irréductible* chez une hérédo-syphilitique qui, en l'espace de sept ans, avait reçu 230 injections de néosalvarsan, répondant à une dose totale de 191gr,10 du médicament. Ces séro-réactions irréductibles peuvent être dues, d'après Schulmann et G. Lévy (8), au parasite, à la lésion, à l'état humoral, à l'état d'immunité, ou encore à la thérapeutique. Ces auteurs conseillent de ne pas laisser sans traitement les syphilitiques qui conservent une séro-réaction positive ; certaines méthodes de choc peuvent être utiles dans ces cas, mais il convient surtout de faire alterner, dans les cures d'entretien, les injections intraveineuses ou intramusculaires avec les thérapeutiques par voie buccale ou par voie rectale.

Milian (9) est resté fidèle à la *réaction de Desmoulières* à l'antigène cholestériné, bien que certains sérologistes reprochent à cette méthode d'être trop sensible et de donner trop fréquemment des résultats non spécifiques.

Les *réactions de floculation* ont, d'après G. Lévy (10), conquis droit de cité dans le séro-diagnostic de la syphilis ; elles doivent être utilisées en même temps que les réactions de Wassermann et de Hecht. Ces diverses réactions, employées simultanément, se contrôlent l'une l'autre ; quand leurs résultats ne concordent pas, il appartient au clinicien d'en tirer les conclusions appropriées à chaque malade.

Les réactions de floculation sont, en général, faciles à employer et ne nécessitent qu'un matériel peu important ; l'antigène se trouve dans le commerce, et la seule difficulté de leur technique réside dans la dilution de cet antigène.

(1) La syphilis musculaire latente (*Le Journ. de méd. de Lyon*, 20 mai 1930, p. 299). — M. FAVRE et P. MICHEL, Cas clinique pour servir à l'étude des atrophies musculaires syphilitiques latentes et particulièrement de la forme sous-ulcéreuse (*Réun. dermat. de Lyon*, 26 juin 1930).

(2) Syphilides nodulaires de la face. Constriction permanente des mâchoires par myosite syphilitique. Périostite tibiale. Syndrome de Raynaud (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 10 avril 1930, p. 482).

(3) La syphilis latente (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, sept.-oct. 1930, p. 453).

(4) J. GOUIN, A. BIENVENUE, P. DAOULAS et M. PÉRÈS, Leucocyto-réaction de la syphilis ; deuxième communication (syphilis conjugale et hérédo-syphilis) (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 févr. 1930, p. 278). — J. GOUIN, P. DAOULAS et A. BIENVENUE, Leucocyto-réaction de la syphilis ; troisième communication (ictère catarrhal bénin) (*Ibid.* 10 avril 1930, p. 487). — J. GOUIN, A. BIENVENUE et P. DAOULAS, Une nouvelle réaction de la syphilis. De la radiothérapie sympathique à la leucocyto-réaction (*Ann. de derm. et de syph.*, févr. 1930, p. 168).

(5) La réaction hémoclasique de D'Amato et la leucocyto-réaction de Gouin dans le diagnostic de la syphilis (*Ibid.*, nov. 1930, p. 1014).

(6) Syphilides secondaires avec Wassermann, Hecht et Vernes négatifs (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 nov. 1930, p. 1199).

(7) Un cas rare de 230 injections de néosalvarsan chez une malade hérédo-syphilitique (*Ann. des mal. vénér.*, nov. 1930, p. 829).

(8) Le problème de l'irréductibilité de la réaction de Wassermann (*Ann. de derm. et de syph.*, févr. 1930, p. 196).

(9) *Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 mars 1930, p. 1201.

(10) Le séro-diagnostic de la syphilis (*La Prat. méd. fr.*, août 1930).

La *réaction d'opacification* de Meinicke est simple, d'une lecture facile, et, d'après Le Chuiton (1), ses résultats sont spécifiques ; cependant, elle peut être temporairement positive au cours des réactions générales que provoquent les injections de certains vaccins. Meinicke lui a substitué une *réaction d'éclaircissement*, qui comporte, comme la précédente, une macro-réaction et une micro-réaction. Demanche lui attribue une haute sensibilité, mais elle exige des manipulations compliquées.

La *réaction de conglomération* de Muller est basée, comme celle de Kahn, sur l'emploi d'un antigène cholestériné concentré. Les réactions positives sont caractérisées par un conglomérat unique, d'aspect gélatineux, ce qui exclut presque complètement les réactions douteuses. Demanche (2) et G. Lévy considèrent cette réaction comme très sensible.

La *réaction de Sachs-Georgi* au lactochol et la *réaction de Sachs-Witebsky* au citochol sont également employées et donnent de bons résultats.

La *réaction de Kahn* est prônée par Demanche et Guénot (3), ainsi que par Spillmann, De Lavergne et R. Lévy (4). Elle se recommande par la simplicité de sa technique, par la rapidité de son exécution, par la facilité de lecture de ses résultats, et par l'emploi d'un antigène standardisé. Elle est spécifique, fidèle, et aussi sensible que les réactions de Wassermann, de Hecht et de Calmette-Massol. Sa valeur dépend de la qualité de son antigène, laquelle est fonction de la teneur en lipoïdes de l'extrait alcoolique.

Olinto Sciarra (5) a récemment décrit une nouvelle méthode de séro-réaction, basée sur la présence, dans le sérum sanguin des syphilitiques, d'un auto-antigène qu'on peut libérer dans le sérum même par une technique appropriée. Weissenbach et Martineau (6), qui ont pratiqué cette nouvelle réaction sur les sérums d'une centaine de sujets syphilitiques, déclarent que s'il n'est pas encore possible d'en préciser la signification théorique, la *réaction de Sciarra* n'en mérite pas moins de retenir l'attention des syphiligraphes.

Conduite du traitement. — Au début de l'infection, dans le traitement d'attaque, la priorité revient aux arsénobenzènes intraveineux (7), employés à hautes doses, à intervalles rapprochés, avec des repos de courte durée entre les cures. Cependant, Guénot n'emploie que le seul bismuth et Emery n'a plus recours aux arsénobenzènes que d'une façon exceptionnelle.

Le traitement mixte conjugué arséno-bismuthique est recommandé par Sézary (8), Weissenbach (9), Pautrier, Nicolas et Lacassagne (10), au début de l'infection et dans les cas graves. Lortat-Jacob et Roberti à la période présérologique de l'infection, Gouin (11), Fernet, Joltrain, Schamberg, Naegeli, Brintema (12), Fidanza (13), etc.

Par contre, Milian, Petges, Marcel Pinard, Nicolas dans la plupart des cas, Thorel (14) et d'autres syphiligraphes préfèrent alterner l'emploi des divers médicaments antisyphilitiques. Petges reproche au traitement mixte conjugué les risques d'un blocage simultané du foie par l'arsenic et du rein par le bismuth. De même, Milian rejette le traitement multimédicamenteux d'emblée, parce que ce traitement risque d'intoxiquer un malade arséno ou bismutho-résistant par un médicament inutile, alors que l'un ou l'autre des médicaments associés eût suffi à le guérir.

D'après Milian (15), chaque médicament ayant une action déterminée vis-à-vis d'un parasite déterminé, il faut les employer tous successivement, de façon à toucher le tréponème par le médicament vis-à-vis duquel le parasite est fragile. Aussi, Milian préconise-t-il les cures alternatives avec l'arsenic, le bismuth, le mercure et même l'iodure de potassium, administrés à doses fortes, successivement et sans interruption entre les cures. Le traitement, conduit de cette manière, dure environ six ou huit mois. La cure mercurielle ne doit pas suivre immédiatement la cure bismuthique, parce que ces deux médicaments ont les mêmes inconvénients toxiques de stomatite et de gastro-entérite. Des traitements insuffisants, soit comme doses, soit comme durée, soit comme régularité, provoquent une activation de la syphilis et des réactions appelées par Milian « réactions de conflits thérapeutiques » ou mieux « réactions biotropiques ».

L'iodure de potassium, « complètement oublié pendant des années » (Milian), a été remis en honneur

(1) Recherches sur la réaction d'opacification de Meinicke (*La Presse méd.*, 26 nov. 1930, p. 1608).

(2) Deux nouvelles réactions de floculation pour le sérodiagnostic de la syphilis (*Ibid.*, 8 févr. 1930, p. 205).

(3) Un an de pratique de la réaction de Kahn (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 8 juin 1930).

(4) Six mois d'utilisation de la méthode de Kahn au laboratoire régional de sérologie de Nancy (hôpital Fournier) (*Réun. dermat. de Nancy*, 3 mai 1930).

(5) Serodiagnose der aktiven Syphilis mittels der Autoantigens des Serums (S. R.) (*Klin. Wochenschr.*, 1930, nº 18).

(6) Étude comparée des résultats de la séro-réaction de Sciarra et de quelques autres séro-réactions de la syphilis (Bordet-Wassermann, Hecht, Desmoulières) (note préliminaire) (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 nov. 1930, p. 1204).

(7) Rabut, Nos interviews sur le traitement d'une syphilis récente (*L'Hôpital*, févr. 1930, B).

(8) Le traitement mixte conjugué arséno-bismuthique dans la syphilis (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 8 juin 1930).

(9) Place actuelle du bismuth dans le traitement de la syphilis (*Ibid.*, 8 juin 1930).

(10) Arséno-résistance et bismutothérapie (*Ibid.*, 8 juin 1930).

(11) J. Gouin, A. Bienvenue et P. Daoulas, Peut-on déterminer la valeur antisyphilitique d'un médicament (bismuth)? (*Ibid.*, 8 juin 1930).

(12) La syphilis dans les provinces septentrionales des Pays-Bas. Traitement simultané par le bismuth et le novarsénobenzol d'après la méthode de Schamberg (*Ibid.*, 8 juin 1930).

(13) La médication des sels de bismuth dans le traitement de la syphilis (*Ibid.*, 8 juin 1930).

(14) Bismutho-résistance (*Ibid.*, 8 juin 1930).

(15) Les données actuelles du traitement de la syphilis (*Paris méd.*, 1er mars 1930, p. 21 ; et *Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, juillet-août 1930, p. 398).

par Milian et par Gougerot (1) ; il est surtout efficace dans les gommes syphilitiques et les accidents scléreux. Milian préconise des doses journalières de 3 grammes au moins, et le plus souvent de 8 grammes d'iodure.

D'après J. Nicolas et J. Gaté (2), il faut, chez tout syphilitique, instituer, après les traitements d'attaque, un traitement de fond pendant quatre ou cinq ans, et plus tard des cures de garantie « pendant fort longtemps, pour ne pas dire toujours ».

Quelques auteurs ont pensé, avec Finger, que le traitement arsenical précoce enlève à la syphilis son caractère d'affection cutanée ; en faisant perdre à la peau ses propriétés d'organe de défense, la thérapeutique arsénobenzolique entraverait la tendance naturelle de la maladie à la guérison ; de ce fait, les lésions syphilitiques nerveuses et vasculaires augmenteraient de fréquence. Arzt (3) s'est efforcé de résoudre cette grave question. Les recherches ont été faites chez 540 malades ayant subi le traitement abortif et dont l'infection datait de huit à dix-neuf ans. Il n'a relevé, chez eux, que 6 cas de tabes et 7 cas de paralysie générale, soit 2,5 p. 100 de parasyphilis. Celle-ci n'est donc pas la conséquence d'un traitement arsénobenzolique abortif, elle est surtout due à l'insuffisance des traitements employés.

Arsénobenzènes. — D'après les recherches de Pontoppidan (4) et de Leulier (5), l'arsenic injecté dans les veines abandonne, en moins d'une heure, le courant sanguin ; il se répartit irrégulièrement dans les organes ; la plus grande partie s'élimine par l'intestin, et une minime partie par la voie rénale. Leulier, Gaté et Linard (6) n'ont constaté aucune action appréciable du novarsénobenzol sur le métabolisme sanguin des hydrates de carbone, de l'urée et du cholestérol. Les mêmes expérimentateurs (7) ont constaté une élévation du coefficient de Maillard chez 60 p. 100 des syphilitiques traités par le novarsénobenzol intraveineux, et ils concluent à une action toxique possible du médicament sur la cellule hépatique.

(1) Indications et contre-indications des iodures en syphilithérapie (*Bull. de la Soc. de thérap.*, 8 janv. 1930, p. 7). — L'iodure et les iodiques sont indispensables dans le traitement de la syphilis (*Journ. des praticiens*, 24 mars 1930, p. 193).

(2) A propos du traitement de la syphilis acquise normale (*Le Progrès méd.*, 30 oct. 1930, p. 1895).

(3) Le traitement abortif nuit-il au développement normal de l'immunité syphilitique? Quelle est sa responsabilité dans l'accroissement de la fréquence de la syphilis? (*Congr. de Copenhague*, 1930).

(4) La circulation du salvarsan dans l'organisme (*Ibid.*).

(5) LEULIER, GATÉ et LINARD, Recherches concernant l'élimination comparée de l'arsenic dans le sang et dans les urines chez les malades soumis aux injections intraveineuses de novarsénobenzol (*Soc. de biol. de Lyon*, 21 juillet 1930).

(6) Recherches concernant l'influence des injections intraveineuses de novarsénobenzol sur l'azotémie, la glycémie et la cholestérolémie (*Ibid.*, 21 juillet 1930).

(7) A. LEULIER, J. GATÉ et P. LINARD, A propos de l'action des arsénobenzènes sur la cellule hépatique. Modifications révélatrices du coefficient de Maillard (*Réun. dermat. de Lyon*, 26 juin 1930).

J. Nicolas et ses élèves ont insisté à plusieurs reprises sur l'*augmentation de fréquence des syphilis arséno-résistantes* (8). Ils divisent les arséno-résistances en trois catégories : 1° les arséno-récidives ; 2° les arséno-résistances vraies, qui peuvent se manifester d'emblée, mais qui, le plus souvent, sont acquises au cours d'un traitement jusque-là efficace ; 3° les arséno-activations. Gougerot et ses collaborateurs (9) ont également remarqué la fréquence insolite des arséno-résistances. Pour expliquer ces faits, Milian (10) invoque surtout un traitement insuffisant, soit comme doses, soit comme rythme des injections, lesquelles doivent être répétées tous les quatre ou cinq jours. D'autres auteurs mettent en cause le rôle du terrain, quand il s'agit de malades pluri-résistants ou quand l'arséno-resistance n'existe que chez l'un des conjoints. D'autres enfin, avec Nicolas et Lacassagne et avec Legrain (11), invoquent le rôle du tréponème pour expliquer les syphilis conjugales arséno-résistantes ou les faits analogues à celui qu'a observé Gaté (12) dans lequel trois jeunes gens contaminés à la même source présentèrent des syphilis arséno-résistantes.

Pour prévenir les *accidents post-arsénobenzoliques*, Ravaut préconise, depuis longtemps, la dissolution du novarsénobenzol dans 10 centimètres cubes d'une solution d'hyposulfite de soude à 20 p. 100. L'emploi de cette solution a, d'après P. Dhaussy (13), diminué de plus de moitié le nombre des ictères post-arsénobenzoliques et rendu plus rares les manifestations cutanées et les malaises consécutifs aux injections.

D'après Milian (14), l'adrénaline, qu'il a recommandée pour combattre les accidents dus aux arsénobenzols, n'est ordinairement pas utilisée à doses suffisantes. L'injection intraveineuse de la rinçure de seringue ne représente qu'une dose d'essai pour tâter la susceptibilité des sujets; dans les grands accidents d'insuffisance surrénale ou endocrino-sympathique, il ne faut pas craindre d'injecter dans la veine un quart ou même un demi-milligramme d'adrénaline.

Lanzenberg et Zorn (15) ont observé deux cas d'*ictère novarsénobenzolique*, de nature toxique et terminés par la guérison. Dans le diagnostic de ces

(8) J. NICOLAS, J. LACASSAGNE et P. FROMENT, Les syphilis novarséno-résistantes; étude clinique et pathogénique ; déductions pratiques (*La Presse méd.*, 16 avril 1930, p. 513). — J. NICOLAS et J. LACASSAGNE, Arséno-résistance et bismuthothérapie (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 8 juin 1930).

(9) GOUGEROT, BURNIER, RAGU et WEILL, Nouveaux cas de syphilis arséno-résistantes (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 10 avril 1930, p. 458).

(10) *Ibid.*, 10 avril 1930, p. 459.

(11) Syphilis conjugale arséno-résistante (*Ibid.*, 8 mai 1930).

(12) Sur le caractère érythémato-squameux des syphilides cutanées chez les arséno-résistants (*Réun. dermat. de Lyon*, 20 mars 1930).

(13) Les avantages des solutions d'hyposulfite de soude sur l'eau distillée comme solvant des sels arsenicaux pour les injections intraveineuses. (Thèse de Paris, 1930).

(14) *Réun. dermat. de Strasbourg*, 9 mars 1930.

(15) Deux cas d'ictère novarsénobenzolique (*Ibid.*, 12 janvier 1930).

ictères paratliérapeutiques, Max Vauthey (1) attribue une valeur importante au taux de la cholestérolémie.

Chez une jeune femme syphilitique, ayant eu une *crise nitritoïde* après injection de novarsénobenzol, Milian (2) a vu persister, pendant quatre jours, l'œdème des paupières, la rougeur de la face et un piqueté purpurique du cou ; ces phénomènes vasomoteurs persistants constituent un fait de passage entre la crise nitritoïde aiguë et l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse que Milian assimile à une crise nitritoïde chronique.

Pautrier et Glaser (3) ont relaté un cas de mort par *œdème aigu du poumon*, à la suite d'une injection d'arsénobenzol chez une femme enceinte. Milian (4) a observé deux cas de mort par œdème pulmonaire aigu au cours de traitement par l'arsénobenzol. Dans le premier cas, il s'agissait d'une femme atteinte de fièvre typhoïde et qui présenta un œdème aigu du poumon, deux heures après une injection intraveineuse de $0^{gr},15$ de 606 en solution alcalinisée diluée ; l'œdème pulmonaire semble avoir été provoqué, chez cette femme, par une défaillance cardiaque. Le deuxième cas concernait un syphilitique atteint d'aortite, ayant déjà subi sans inconvénients plusieurs traitements par le 606 et le 914, et qui succomba rapidement à l'œdème pulmonaire à la suite d'une injection novarsénobenzolique ; le médicament a été ici la cause d'un accident qui complique souvent l'aortite.

M[lle] Swirsky (5) a, dans le laboratoire de Milian, reproduit expérimentalement, chez le lapin, les symptômes et les lésions de l'*apoplexie séreuse* par l'injection intraveineuse de fortes doses de novarsénobenzol. L'exophtalmie a été un phénomène constant chez les animaux intoxiqués. L'apoplexie séreuse post-arsenicale peut être considérée comme une crise nitritoïde localisée au cerveau. Elle est due à l'intoxication du système endocrino-sympathique, soit dans toute son étendue, soit seulement dans un de ses chaînons, spécialement dans le chaînon glandulaire (hypophyse, surrénale, corps thyroïde principalement). Ce système est, d'ordinaire, mis préalablement en état de moindre résistance par une lésion antérieure, dans laquelle la syphilis a, parfois, un rôle de premier plan. Chez un syphilitique alcoolique soigné par Feldman et Bratzlawski (6), l'apoplexie séreuse, survenue après une quatrième injection de néosalvarsan (à la dose de $0^{gr},30$), fut accompagnée d'une paralysie flasque des membres inférieurs et d'une éruption érythémato-pétéchiale ; sous l'influence du traitement adrénalinique, les accidents cérébraux et cutanés disparurent, mais la paralysie des membres inférieurs persista et devint spasmodique.

Chez un jeune homme qui n'avait encore reçu que $2^{gr},40$ de novarsénobenzol, Milian (7) a vu survenir une *érythrodermie arsenicale*, qui dura près de deux mois, et dans la convalescence de cette érythrodermie, le malade présenta une *paralysie de l'accommodation* qui disparut progressivement en trois semaines. Cette paralysie montre une fois de plus, d'après Milian, l'affinité de l'arsénobenzol pour le système musculaire lisse, c'est-à-dire pour le grand sympathique. Dans une observation relatée par Marcel Pinard (8), l'érythrodermie était accompagnée d'une stomatite avec nécrose des maxillaires ; l'auteur considère comme vraisemblable une action biotropique ayant exalté la virulence des germes pathogènes de la bouche. Dans un autre cas, observé par W. Woringer et J. Silber (9), l'érythrodermie fut accompagnée de foyers multiples de gangrène cutanée et d'une broncho-pneumonie gangreneuse rapidement mortelle.

G. Garnier (10) a toujours obtenu, chez les sujets ayant eu une érythrodermie vésiculo-œdémateuse post-arsénobenzolique, des *intradermo-réactions* franchement positives avec l'arsénobenzol. Les réactions peuvent rester longtemps positives, jusque deux ans après l'érythrodermie. Par contre, dans les mêmes conditions, Ravaut, Weissenbach, Cl. Simon n'ont obtenu que des réactions inconstantes. Cette contradiction est due, d'après Milian (11), à ce que les expérimentateurs n'ont pas distingué les érythrodermies toxiques des érythèmes biotropiques. L'intradermo-réaction positive est une manifestation vaso-motrice chez des malades du sympathique ; l'arsénobenzol est un poison du sympathique, lequel, une fois touché par ce poison, ne peut plus le tolérer, même à dose minime.

Sous le nom de biotropisme, Milian (12) désigne les stimulations microbiennes produites dans l'organisme par diverses influences étrangères, le plus souvent médicamenteuses. Il appelle « biotropisme direct » la stimulation du micro-organisme contre lequel est dirigée la médication instituée. Ce bio-

(1) A propos des ictères parathérapeutiques. Nouvel essai pathogénique. Valeur diagnostique du taux de la cholestérolémie (*Ann. des mal. vénér.*, juillet 1930, p. 481).

(2) Séquelles de crises nitritoïdes (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, févr. 1930, p. 82).

(3) *Réun. derm. de Strasbourg*, 10 nov. 1929).

(4) A propos de la mort par œdème aigu du poumon à la suite du 914 (*Ibid.*, 9 mars 1930). — La mort par œdème aigu du poumon à la suite du 914 (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, juillet-août 1930, p. 411).

(5) L'apoplexie séreuse post-arsenicale (Thèse de Paris, 1930).

(6) Contribution à l'étude des lésions post-salvarsaniques du système nerveux (Un cas d'apoplexie séreuse ou encéphalite hémorragique accompagnée de myélite et de dermatite hémorragique) (*Ann. des mal. vénér.*, janv. 1930, p. 1).

(7) Paralysie arsenicale de l'accommodation (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, juin 1930, p. 349).

(8) Marcel Pinard, Lebedinsky et P. Vernier, Erythrodermie arsenicale avec nécrose des maxillaires (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 nov. 1930, p. 1184).

(9) Erythrodermie généralisée novarsenicale mortelle, avec lésions de gangrène multiples, cutanées et viscérales (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 9 mars 1930).

(10) Les intradermo-réactions aux arsénobenzols chez les sujets ayant eu une érythrodermie (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 16 janv. 1930, p. 92).

(11) *Ibid.*, 16 janv. 1930, p. 97.

(12) Le biotropisme, Paris, 1929 (Baillière éd.).

tropisme direct explique beaucoup de *réactions thermiques* qui apparaissent au cours ou à la fin du traitement antisyphilitque. Milian (1) en a observé un exemple démonstratif, chez un malade qui, après une dose de 0gr,75 de novarsénobenzol, présenta une réaction thermique à 40°, en même temps que se produisait une turgescence du chancre et des ganglions, accompagnée de douleurs osseuses. L'élévation progressive des doses novarsenicales, jusqu'à la dose de 1gr,20, fit disparaître les accidents.

Milian appelle « biotropisme indirect » la stimulation, par le médicament, d'un micro-organisme latent dans l'économie. De ce mécanisme relèvent les poussées d'une furonculose endormie depuis des années, le réveil d'un paludisme éteint, et le développement des érythèmes du neuvième jour. C'est également à un biotropisme indirect pro-rhumatismal, que Milian (2) a rattaché l'apparition d'une hématurie et de douleurs articulaires après une sixième injection de novarsénobenzol, chez un étudiant qui avait eu, antérieurement, trois attaques de rhumatisme articulaire aigu ayant laissé, à leur suite, une albuminurie légère.

Parmi les éruptions biotropiques du neuvième jour, provoquées par l'arsénobenzol, Milian (3) a signalé deux cas de la roséole infectieuse, souvent nommée roséole saisonnière, qu'il a décrite en 1929 (4). C'est également à l'éveil des infections estivales que Gougerot et ses élèves (5) ont attribué une épidémie de 5 cas d'érythème biotropique arsénobenzolique, observés à l'époque des grandes chaleurs.

Bismuth. — La Réunion dermatologique de Strasbourg a, le 8 juin 1930, consacré une « Journée », sous la présidence de Pautrier, à l'étude du traitement de la syphilis par le bismuth. Les *préparations hydrosolubles* sont peu utilisées en France ; elles mériteraient, d'après Montlaur et Picon (6), d'être plus étudiées ; le cacodylate de bismuth, en particulier, expérimenté par Montlaur et Marcel Pinard, est parfaitement toléré, mais il est instable et difficile à préparer. Milian reproche aux sels solubles dans l'eau, d'être le plus souvent très douloureux, et surtout de faire courir le risque d'entraîner la mort subite, si, comme cela est arrivé dans un cas, l'injection a été par mégarde poussée dans une veine.

Presque tous les syphiligraphes ont recours aux *préparations insolubles* ou *liposolubles*. Les préparations insolubles sont préférées par Sézary, Hudelo et Rabut, Nicolas et Lacassagne, etc., parce qu'elles ont l'avantage d'une résorption plus lente. Emery reproche aux sels liposolubles leur résorption plus rapide et les accidents plus fréquents d'asthénie et de grippe bismuthique. Par contre, G. Lévy (7) considère les sels insolubles comme moins actifs que les sels hydrosolubles et liposolubles.

Hudelo et Rabut (8), Carle, sont restés fidèles à l'iodobismuthate de quinine, parce qu'il est plus rapidement absorbé que les oxydes de bismuth et qu'il est aussi efficace que les sels liposolubles, bien que renfermant moins de Bi-métal. Toutefois, Joltrain lui reproche de favoriser les œdèmes chez les chlorurémiques et la formation d'urée chez les brightiques chroniques.

Iliesco (9), Cl. Simon (10), Marcel Pinard (11), Schwartz, etc., ont noté une supériorité des préparations liposolubles sur les sels bismuthiques en suspension huileuse ; les préparations liposolubles sont plus actives, mieux tolérées, et s'éliminent plus rapidement.

Le *bismuth colloïdal* a donné de bons résultats à Dekeyser (12) et à Ramel dans le traitement de la syphilis tertiaire, de la syphilis aortique et de la syphilis viscérale.

Levaditi a expérimenté avec succès l'association de bismuth et d'un soufre liposoluble à 1 p. 100, Hübschmann a également employé une solution de soufre liposoluble mélangée à une suspension de bismuth insoluble. L. Bory (13) conseille de donner le soufre aux intolérants bismuthiques, soit sous forme de barégine desséchée et pulvérisée, soit sous forme d'eau sulfureuse ou de glycérine soufrée, soit encore en incorporant une huile soufrée à l'huile bismuthique. Jausion et Pecker (14) préconisent, d'autre part, l'association bismutho-arséno-pyridinique.

Tous les syphiligraphes s'accordent à recommander l'emploi du bismuth chez les syphilitiques arséno-résistants et chez les intolérants de l'arsénobenzol, en particulier chez ceux qui ont eu une érythrodermie. A Schwartz (15) prône le traitement de la

(1) Réaction biotropique directe, objective et thermique, au cours d'un traitement par le 914 (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, juin 1930, p. 355).

(2) Hématurie au cours du traitement par le 914 ; expression d'un biotropisme indirect pro-rhumatismal (*Ibid.*, juin 1930, p. 360).

(3) Roséole infectieuse biotropique au cours du traitement arsenical (*Ibid.*, mars 1930, p. 149).

(4) La roséole infectieuse (*Ibid.*, sept.-oct. 1929, p. 449).

(5) Gougerot, Ragu et J. Weill, Épidémie estivale d'érythème biotropique arsénobenzolique (*Ann. des mal. vénér.*, déc. 1930, p. 916).

(6) Sur les composés bismuthiques solubles dans l'eau (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 8 juin 1930).

(7) Recherches sur l'action tréponémicide comparée des divers sels bismuthiques et des arsénobenzènes (*Ibid.*). — Lemay, L'hydroxyde de bismuth. Huit ans de thérapeutique (*Rev. de pathol. comparée*, 5-20 janv. 1930, p. 1).

(8) Pourquoi nous sommes restés fidèles à l'iodo-bismuthate de quinine (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 8 juin 1930).

(9) Sur l'efficacité des diverses préparations bismuthiques expérimentées dans le traitement de la syphilis (*Ibid.*).

(10) Cl. Simon et Bralez, Les bismuths lipo-solubles dans le traitement de la syphilis (*Ann. des mal. vénér.*, janv. 1930, p. 20). — Cl. Simon, Deux ans et demi de pratique liposoluble (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 8 juin 1930).

(11) Sur la bismuthothérapie (*Ibid.*).

(12) Le traitement de la syphilis par le bismuth colloïdal (*Ibid.*).

(13) A propos de l'association du soufre au bismuth. Note sur l'utilisation des barégines en thérapeutique (*Ibid.*).

(14) L'association bismutho-arséno-pyridinique dans la syphilis (*Ibid.*).

(15) La bismuthothérapie de la syphilis dans le service du Dr Louis Fournier à l'hôpital Cochin (1921-1930) (*Ibid.* et *Ann. de l'Instit. Pasteur*, sept. 1930, p. 386).

syphilis par le bismuth seul, à l'exclusion de l'arsenic et du mercure ; il pense, comme son maître L. Fournier, que, de tous les médicaments antisyphilitiques, le bismuth est le seul qui soit inoffensif pour le rein ; une pratique des bismuths liposolubles, datant de trois ans, lui permet d'affirmer que les injections intramusculaires de ces préparations sont le traitement de choix de toutes les formes et de toutes les manifestations de la syphilis. De même, Emery, Rasis et Morin (1) emploient presque exclusivement le bismuth, tant dans le traitement d'attaque de la syphilis que dans les cures ultérieures de la maladie.

Mais la plupart des auteurs estiment que l'emploi des arsénobenzols est indispensable dans le traitement d'attaque et dans les formes graves de l'infection. Dans le traitement de consolidation, le bismuth est un médicament précieux qui peut, d'après Sézary (2), être employé seul ou associé avec l'arsenic pentavalent et le mercure. La syphilis rénale est, d'après Weissenbach, une contre-indication à l'emploi du bismuth ; l'état de grossesse est une contre-indication relative, d'après Weissenbach, Marcel Pinard et Montlaur.

Levaditi et Lépine (3) ont expérimentalement confirmé, chez le singe, le pouvoir préventif du bismuth que Levaditi, Fournier et Schwartz avaient déjà mis en évidence.

D'après Emery (4), la supériorité du bismuth sur l'arsenic s'affirme dans l'action qu'a le bismuth sur les réactions sérologiques. Cl. Simon, Demanche, Hudelo et Rabut (5), Lortat-Jacob et Roberti (6), Nicolau, reconnaissent au bismuth une action sur la séro-réaction équivalente à celle de l'arsenic, quoique plus lente que cette dernière. Petges accorde la priorité au bismuth pour la négativation des séro-réactions irréductibles.

Depuis qu'on a renoncé aux solutions aqueuses de bismuth et qu'on fait soigner la bouche des malades, la *stomatite bismuthique* est devenue rare, bien que Vigne (7) l'ait notée dans 72 p. 100 des cas. Elle est plus fréquemment provoquée, d'après Cl. Simon, par les préparations liposolubles. Hudelo et Rabut (8) signalent une forme de stomatite bismuthique présentant le tableau de la stomatite ulcéro-membraneuse ; elle guérit en quelques jours par la cessation du bismuth.

Un certain nombre de cas d'*embolie artérielle* et de *dermite livédoïde et gangreneuse* de Nicolau ont été relatés par divers auteurs (9), à la suite d'injections de produits insolubles ou liposolubles. D'après P. Fernet (10), Petges et Joulia, l'embolie artérielle bismuthique n'est le plus souvent due ni à une faute de technique dans l'injection intramusculaire, ni à un composé bismuthique particulier. Milian a déjà fait remarquer que l'embolie ne survient, d'ordinaire, qu'après un certain nombre d'injections ; ce qu'il attribue à la sclérose péri-artérielle, qui empêche l'artère de fuir devant l'aiguille. L. Bory (11) fait jouer le rôle principal, dans la production des accidents, au spasme des vaisseaux ; la thrombose ne serait qu'un phénomène vasculaire secondaire.

Divers cas d'*abcès bismuthique* ont été signalés par Gougerot et ses élèves (12) et par Fernet (13). Emery, Basis et Morin incriminent des préparations huileuses mal faites. D'après Milian (14), il est possible qu'une bacillémie vienne infecter le foyer bismuthique et réalise ainsi un véritable abcès de fixation.

La *néphrite bismuthique* est rare. Gaté et Montlaur (15) ont observé, chez un tabétique traité par un composé oléo-soluble, une oligurie aiguë et curable. L. Bory (16) pense que la néphrite dite bismuthique n'est le plus souvent qu'une néphrite

(1) Quelle place convient-il de faire au bismuth dans le traitement de la syphilis? (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 5 juin 1930).

(2) A. SÉZARY, J. PERNET et GALLERAND, L'activité et la posologie du bismuth dans le traitement de la syphilis (*Ibid.*). — PETGES, La place de la médication bismuthique dans le traitement de la syphilis (*Ibid.*).— LORTAT-JACOB et ROBERTI, Traitement d'attaque de la syphilis par le bismuth (*Ibid.*). — NICOLAU, Contribution à l'étude de la bismuthothérapie dans la syphilis (*Ibid.*).

(3) Étude du pouvoir préventif du bismuth dans la syphilis expérimentale du singe (*Ibid.*).

(4) EMERY, RASIS et MORIN, Action du bismuth sur les réactions sérologiques (*Ibid.*).

(5) Résultats sérologiques de la médication bismuthique (*Ibid.*).

(6) Le bismuth et la réaction de Bordet-Wassermann (*Ibid.*).

(7) Statistique des cas d'intolérance à la médication bismuthique, observés au cours de ces cinq dernières annés au dispensaire antivénérien de l'Hôtel-Dieu de Marseille (*Ibid.*).

(8) De quelques accidents de la bismuthothérapie (*Ibid.*).

(9) JOULIA, Un cas d'embolie artérielle consécutive à une injection intramusculaire de bismuth oléo-soluble (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 16 janv. 1930, p. 118). — Un nouveau cas d'embolie artérielle consécutive à une injection intramusculaire de sel de bismuth soluble dans l'huile (*Ibid.*, 10 avril 1930, p. 504). — BURNIER, Un cas d'embolie fessière à la suite d'une injection de sel soluble de bismuth (*Ibid.*, 13 févr. 1930, p. 212). — G. HUFSCHMITT, Embolie artérielle due à un bismuth oléo-soluble (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 9 mars 1930). —BARTHÉLEMY, Embolie artérielle par le bismuth liposoluble (*Ibid.*, 8 juin 1930). — G. PETGES et P. JOULIA, Au sujet des embolies artérielles bismuthiques, Relation de 5 cas (*Ibid.*). — PAYENNEVILLE et CASTAGNOL. Quatre nouveaux cas de dermite livédoïde et gangreneuse de Nicolau à la suite d'injections de Quinby (*Ibid.*). — MEYNET et BOUISSET, Dermite livédoïde et sphacélique superficielle produite par un sel de bismuth oléo-soluble à la dixième piqûre (*Ibid.*).

(10) La dermite livédoïde et gangreneuse de Nicolau par embolie artérielle (*Ibid.*).

(11) *Ibid.*

(12) GOUGEROT, J. WEILL et P. SALLES, Abcès bismuthique tardif récidivant au bout de deux ans (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 10 avril 1930, p. 461). — H. GOUGEROT, P. BLUM, SICARD et RAGU, Abcès bismuthique tardif descendant ; fusées de bismuth jusqu'au-dessous du grand trochanter (*Ibid.*, 13 nov. 1930, p. 1170).

(13) Les abcès bismuthiques tardifs (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 8 juin 1930).

(14) *Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 10 avril 1930 p. 463).

(15) Oligurie bismuthique aiguë et curable (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 8 juin 1930).

(16) Néphrite bismuthique d'origine dentaire (*Ibid.*).

infectieuse ; chez une de ses malades présentant les signes d'une néphrite à la suite de la cinquième injection d'un composé liposoluble, il lui a suffi de faire soigner les dents et les gencives pour faire disparaître l'albuminurie et les œdèmes. Dans un cas cité par Vigne (1), une jeune syphilitique, sujette à des poussées de furonculose, présenta, après la troisième injection d'un hydroxyde de bismuth, de l'urticaire avec fièvre, puis les signes d'une néphrite qui se termina par la mort.

Milian a fait remarquer que, chez cette malade atteinte de furonculose, l'urticaire fut de nature infectieuse, staphylococcique, et que la néphrite fut également infectieuse.

Chez un syphilitique ancien, soumis à une cure bismuthique prolongée, Milian et Massot (2) ont observé une poussée de furonculose, au cours de laquelle se sont développés un abcès staphylococcique du bras et un ictère fébrile ; d'après ces auteurs, la cure bismuthique a, chez ce malade, déterminé le réveil d'une infection staphylococcique, ce qui rend compte de la poussée de furonculose, l'abcès du bras fut dû à la septicémie staphylococcique, et l'ictère fut probablement provoqué par la même cause microbienne.

L'urticaire, le purpura, des éruptions eczématoïdes, des érythèmes morbilliformes et scarlatiniformes ont été signalés au cours du traitement bismuthique. Lutz (3) a observé un exanthème d'aspect papulo-syphiloïde. L'érythrodermie bismuthique est rare ; la statistique de Vigne en comprend 9 cas.

Emery, Rasis et Morin (4), Hudelo et Rabut ont étudié les *accidents nerveux* : les uns immédiats, tels que vertiges, étourdissements, palpitations, transpirations abondantes, même parésies passagères ; les autres survenant plus tardivement, tels que insomnie, myalgies et arthralgies transitoires, syndrome de grippe bismuthique. L'asthénie bismuthique est fréquente à la fin des séries d'injections ; elle figure dans 10 p. 100 des cas de la statistique de Vigne ; É. Schulmann (5) en distingue les formes cliniques suivantes : l'asthénie simple, l'asthénie avec céphalée, courbature et arthralgies, l'asthénie fébrile ou grippe bismuthique, enfin l'asthénie avec symptômes psychiques chez des sujets prédisposés. Chez une femme soumise à un traitement mixte arséno-bismuthique, Marcel Pinard, Buvat et Villey-Desmeserets (6) ont vu survenir les signes d'une confusion mentale qui nécessita l'internement de la malade.

(1) Urticaire et œdème généralisé provoqués par des injections sous-cutanées d'hydroxyde de bismuth. Oligurie, acétonurie, coma et mort (*Ibid.*).

(2) Furoncles, ictère, abcès staphylococcique du bras, après traitement bismuthique (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 11 déc. 1930, p. 1298).

(3) Exanthème bismuthique d'aspect quelque peu particulier (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 8 juin 1930).

(4) Les accidents de la médication bismuthique (*Ibid.*).

(5) L'asthénie bismuthique (*Ibid.*).

(6) Confusion mentale consécutive à un traitement mixte arséno-bismuthique (*Ibid.*).

Syphilis héréditaire. — La triade classique de Hutchinson est assez rarement observée chez les hérédo-syphilitiques. Sur plus de 40 cas de *dent de Hutchinson*, tous observés chez des syphilitiques héréditaires, Audry (7) n'a rencontré que trois ou quatre fois l'association de cette dent avec la kératite et la surdité. Il fait remarquer que la dent n'a pas toujours la forme classique et que parfois elle est unilatérale.

Chez quatre hérédo-syphilitiques, Hissard (8) a constaté, à la base de la face postérieure des incisives et des canines, des *éminences mamillaires* analogues au tubercule de Carabelli.

Milian (9) a observé, chez une hérédo-syphilitique âgée de dix-sept ans, une *sidération* primitive de *la croissance de tous les ongles* des mains et des pieds, les autres phanères étant normaux. Chez cette malade, au voisinage de la matrice unguéale, la peau recouvrait une partie de l'ongle, ce qui constitue, d'après Milian, un stigmate d'hérédo-syphilis. Le traitement antisyphilitique a, dans ce cas, activé la croissance des ongles.

Chez un hérédo-syphilitique âgé de trente-neuf ans, Sézary et Hufnagel (10) ont vu survenir une *gangrène bilatérale des orteils* qui a été considérablement améliorée par le traitement conjugué arséno-bismuthique.

Louste (11) a observé une *gomme syphilitique* ulcérée, à la jambe d'un syphilitique héréditaire, âgé de quarante et un ans, dystrophique et ayant des tibias rachitiques en lame de sabre.

Dans une observation relatée par Milian (12), une hérédo-syphilitique âgée de trente-neuf ans présentait une *kératite interstitielle* bilatérale évoluant depuis l'âge de trois ans et dont la nature n'avait été reconnue que quand la malade avait atteint l'âge de vingt ans ; un frère de celle-ci était épileptique et une sœur était atteinte de troubles mentaux. D'après E. Rollet (13), la kératite interstitielle atteint surtout de grands enfants au seuil de l'adolescence ; Rollet l'a vue coïncider avec les dents d'Hutchinson dans 33 p. 100 des cas, et avec une oto-labyrinthite dans 30 p. 100 des cas.

(7) Sur la dent d'Hutchinson ; morphologie, associations, pathogénie (*Ann. de derm. et de syph.*, mars 1930, p. 291).

(8) Éminences mamillaires sur les incisives et canines supérieures. Leur relation avec l'hérédo-syphilis (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 févr. 1930, p. 285).

(9) Sidération de la croissance unguéale chez une hérédo-syphilitique (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, juin 1930, p. 327).

(10) Gangrène bilatérale des orteils chez un hérédo-syphilitique. Action remarquable du traitement spécifique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 14 mars 1930, p. 453).

(11) Syphilis héréditaire dystrophique, tibias rachitiques en lames de sabre, gomme de la jambe (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 16 janv. 1930, p. 98).

(12) Kératite interstitielle par syphilis héréditaire chez une femme de trente-neuf ans (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, juillet-août 1930, p. 413).

(13) La kératite hérédo-syphilitique et sa vascularisation persistante (*Le Journ. de méd. de Lyon*, 20 mars 1930).

L. Queyrat (1) a insisté sur la *fréquence des séro-réactions négatives* chez les enfants hérédo-syphilitiques ; la proportion que lui a donnée sa dernière statistique est de 86 p. 100. La séro-réaction peut être négative, alors même qu'il existe des accidents syphilitiques intenses. Une séro-réaction négative ne doit donc jamais faire abandonner l'hypothèse de syphilis héréditaire ; l'enquête familiale, l'aspect du malade, et la constatation de multiples stigmates permettent de reconnaître l'infection et d'instituer le traitement. O. Michaelis (2) a, de même, insisté sur l'importance de l'enquête familiale et surtout du groupement des divers symptômes constatés chez les membres d'une même famille.

NÉPHRITES BISMUTHIQUES

PAR

Louis BORY

En commençant d'écrire cette courte revue, je suis fortement tenté de m'arrêter et de déclarer tout net : « Il n'y a pas de néphrite bismuthique ». Avec une telle opinion comme point de départ, il paraît difficile d'ébaucher une description et une classification justificatrices du titre.

Il est vrai, — et j'espère le démontrer dans les lignes qui vont suivre, — que nous ne connaissons guère, en dehors des intoxications expérimentales ou accidentelles massives, de lésions rénales vraies, inflammatoires, causées indubitablement par l'action toxique du bismuth, employé aux doses thérapeutiques actuellement bien établies, sur un rein parfaitement sain au préalable.

Mais il existe, *à l'occasion de la thérapeutique bismuthée*, des troubles rénaux, rares d'ailleurs, dont la pathogénie mérite d'être discutée. C'est aux lésions et aux manifestations cliniques de ces troubles que nous pouvons appliquer provisoirement l'expression de néphrites bismuthiques ; il serait plus exact de dire : complications rénales au cours de la thérapeutique par le bismuth.



Les **intoxications expérimentales ou accidentelles** par le bismuth ou ses sels comportent, comme à peu près toutes les intoxications, des troubles urinaires et des lésions rénales ; mais ils constituent un élément banal dans le syndrome général toxique.

Depuis longtemps déjà, Dalché et Villejean, puis Balzer ont décrit les symptômes majeurs de l'intoxication par le bismuth :

1° Troubles nerveux (de la motilité surtout, avec hyperexcitabilité, intéressant des membres entiers) ;

2° Troubles des émonctoires (syndrome dysentériforme, diarrhée sanguinolente, polycholie, albuminurie) ;

3° Stomatite.

Les accidents provoqués par l'emploi de la pâte de Beck (sous-nitrate de bismuth, 33 grammes ; vaseline, 67 grammes) dans le traitement des fistules osseuses ont permis de constater l'importance des manifestations rénales, surtout constituées par de l'albuminurie et de l'oligurie, avec présence de cylindres dans les urines. Dans le cas mortel publié par David et Kauffmann (3), la mort survint par néphrite aiguë. Quelques cas graves ou mortels ont été publiés à la suite de résorptions imprévues par le tube digestif ou la peau ; Kocher, Dalché, Eggenberger (4), Matine (5), après des applications de pâtes bismuthées sur des ulcérations cutanées ou dans des trajets fistuleux osseux, ont constaté l'apparition soit d'albuminuries passagères, soit de néphrites graves et même mortelles. Le cas d'Eggenberger concerne un enfant de sept ans mort avec des lésions rénales. Reich cite un autre cas mortel avec albuminurie et constatation d'une « sidérose » rénale. Matsuka signale également une insuffisance rénale suivie de mort. L'application de bismuth sur de larges surfaces dénudées, par des brûlures par exemple, est favorable à ces résorptions et intoxications massives. Bensaude et Agasse-Lafont ont, en 1909, particulièrement bien étudié le mécanisme et les variétés d'intoxication par les différents sels de bismuth utilisés à cette époque (6), en particulier par la voie digestive.

L'apparition pour les utilisations thérapeutiques des sels, solubles et insolubles, de bismuth a permis d'étudier de façon plus précise les signes et les lésions des intoxications qu'ils déterminent.

L'*intoxication foudroyante* est celle que réalise

(1) Syphilis héréditaire infantile et séro-réaction (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 mars 1930, p. 378).

(2) Syphilis et hérédité. Recherche inductive de l'hérédo-syphilis larvée (*Acta derm.-venereol.*, vol. XI, fasc. 5, nov. 1930, p. 411).

(3) DAVID et KAUFFMANN, *Journ. of Americ. medic. Association*, 27 mars 1909.

(4) EGGENBERGER, *Centralblatt f. Chirurgie*, 1908, n° 44.

(5) MATINE. Un cas d'intoxication mortelle après application d'une pâte de bismuth sur une brûlure (*Semaine médicale*, 1905, n° 12, p. 137).

(6) BENSAUDE et AGASSE-LAFONT, Les intoxications par le sous-nitrate de bismuth administré à l'intérieur (*Soc. méd des hôp.*, 22 janvier 1909). — AGASSE-LAFONT, Les intoxications par les sels de bismuth (*Soc. de l'Internat*, juillet 1909).

l'injection intraveineuse, telle qu'on la pratique pour rechercher le coefficient de toxicité d'un produit à essayer. Il est difficile de dire en pareil cas que la mort est survenue par néphrite, hépatite, encéphalite... ; les épithéliums, les tissus nobles sont généralement sidérés, sans réaction possible.

Faisons, à l'exemple de Pautrier, une injection au lapin d'un tartro-bismuthate soluble, dont la dose mortelle est sensiblement de 10 centigrammes par kilogramme. Étudions histologiquement le rein et le foie de lapins tués dans ces conditions. « Le rein, dit Pautrier, présente les lésions types de la néphrite toxique aiguë. L'appareil glomérulaire est surtout touché. On trouve çà et là dans la capsule de Bowman un épanchement albumineux qui n'est jamais très considérable... Quelques anses glomérulaires sont thrombosées. Les lésions principales siègent au niveau de l'épithélium des tubes contournés ; on y trouve tous les stades de la dégénérescence cellulaire. L'atteinte de l'épithélium sécrétoire est diffuse. Le tissu interstitiel est intact. Il s'agit ainsi d'une néphrite épithéliale aiguë. »

En réalité, le mot néphrite est inexact ; il n'y a pas de réaction, de processus inflammatoire ; je préférerais dire qu'il y a eu toxi-néphrie, à peine plus intense que la toxi-hépatie, que la toxémie... Il y a mort ou inhibition des cellules nobles des organes servant plus particulièrement à l'élimination des poisons ou à leur neutralisation.

L'*intoxication aiguë* expérimentale est celle que l'on obtient lorsqu'on injecte, surtout par voie intramusculaire, des doses permettant une survie de quelques jours (dose massive unique ou doses répétées).

Dalché et Villejean, Gérard et Daunic ont réalisé cette intoxication par l'administration ou l'injection de sous-nitrate de bismuth à des animaux, bien avant l'utilisation du bismuth dans la thérapeutique antisyphilitique. Dans ces conditions, l'étude histologique des reins a permis, de leur part, les constatations suivantes :

La congestion glomérulaire, sans altérations dégénératives ou inflammatoires de la capsule de Bowman ;

La tuméfaction trouble et l'infiltration graisseuse des cellules tapissant les *tubuli contorti*, dont certains sont obstrués par des boules colloïdes (cylindres hyalins) et des épithéliums desquamés, abrasés et déchiquetés ;

L'absence d'altérations vasculaires.

Pisenti, chez le lapin, a également noté la nécrose des cellules des tubes contournés.

Kollert, Strasser et Rosner, injectant des quantités massives de tartro-bismuthate de soude dans les muscles de lapins, notent chez les animaux deux symptômes, l'oligurie et la présence de sédiments urinaires formés de cellules desquamées. Ces animaux, qui avaient survécu, sont sacrifiés ; l'examen histologique des reins montre :

La tuméfaction des épithéliums tubulaires, qui compriment les glomérules et obstruent les *tubuli contorti* ; ces épithéliums, atteints de dégénérescence graisseuse, desquament et donnent naissance à des cylindres hyalins, formés, disent les auteurs, de cellules à noyau mal coloré et imprégnées de chaux. Ces lésions sont diffuses, mais bien plus accentuées dans les tubes contournés que dans les tubes droits.

Ici, les altérations congestives des reins et du foie sont apparentes ; on peut dire qu'elles vont surtout caractériser les petites intoxications, celles que nous pouvons supposer réalisées par les doses thérapeutiques et que traduit surtout cliniquement la polyurie passagère, résultat de l'afflux sanguin nécessité par le besoin de diluer le toxique et de favoriser ainsi, sans le léser, l'action sécrétante de l'épithélium.

On conçoit qu'une augmentation exagérée des doses, au delà des limites de bonne tolérance établies par l'expérience, puisse renverser le phénomène et que la polyurie sans albumine se transforme en oligurie et albuminurie, qui signalent l'atteinte matérielle du parenchyme rénal.

***

Cette éventualité est rarement réalisée en clinique thérapeutique ; mais il n'est pas niable qu'elle puisse l'être, et cela dans trois circonstances :

1° Une erreur grossière de dosage ;

2° Une résorption massive, par pénétration de doses d'un produit insoluble, successivement accumulées, comme cela se produit avec l'huile grise mercurielle parfois ; ou par pénétration dans une veine d'un produit destiné à demeurer dans les masses musculaires ;

3° Une intolérance particulière du sujet pour des doses habituellement inoffensives. Elle est due bien souvent à des lésions préalables du foie et des reins.

I. **Les degrés de l'intolérance au bismuth.** — Tous ces faits demeurent exceptionnels. Si nous essayons au fond de mesurer les divers degrés de l'*intolérance au bismuth*, nous trouvons, en nous élevant :

D'abord des signes d'imprégnation, tels que le *liséré gingival* et la *pigmentation de la muqueuse buccale*, la *polyurie* ; le *noircissement des urines*

quelque temps après l'émission (Fournier et Guénot) traduit également cette imprégnation générale : on sait que l'urine, d'abord claire, change de couleur progressivement ; de jaune, elle devient grisâtre, puis franchement noirâtre et un dépôt noir finit par se fixer sur les parois du récipient. C'est du sulfure de bismuth, comme l'ont montré Fournier, Guénot et Demelin ; il est produit par la décomposition, sous l'influence des bactéries de la fermentation urinaire, de l'indoxyl-sulfate de bismuth, forme sulfo-conjuguée du métal favorable à son action, à sa bonne tolérance, à son élimination.

Un degré de plus, c'est l'apparition de la *stomatite*, rarement sérieuse, beaucoup moins fréquente en tout cas que la stomatite mercurielle.

Un degré encore, c'est l'*aggravation de la stomatite*, l'apparition de *troubles digestifs* (nausées, vomissements, gastralgies, météorisme, diarrhées parfois dysentériformes), *hépatiques* (ictère, rare), *généraux* (courbature, fièvre, grippe bismuthique, amaigrissement, cachexie) et *urinaires* enfin (simple albuminurie d'abord, oligurie et cylindrurie ensuite, accidents urémiques enfin susceptibles d'entraîner une terminaison fatale).

La néphrite avec phénomènes azotémiques paraît donc être l'aboutissant du processus toxique et la cause probable de la mort.

II. **Les néphrites avec stomatite bismuthique.** — Dans tous les cas ou peu s'en faut où des accidents rénaux semblables se sont produits, la stomatite ou les troubles digestifs avaient tout d'abord dominé la scène.

Reprenons les quelques cas que nous connaissons publiés sous l'étiquette néphrite bismuthique, plus fréquemment encore d'intoxication bismuthique avec troubles rénaux.

Le cas de P. Blum (1), celui de X. Villanova (2), qui ont guéri, sont très comparables : à la suite de plusieurs injections de bismuth, on note la coexistence de la stomatite et de l'albuminurie et l'on constate la présence de cylindres granuleux et hyalins ; ces troubles s'atténuent et disparaissent progressivement dès la cessation du traitement. Blum estime, à ce propos, que la néphrite se produit vraisemblablement par l'intermédiaire de la stomatite.

Jean Dreyfus (3), dans sa thèse, a rapporté quatre cas d'azotémie grave, dont trois terminés par la mort, consécutifs à des injections de quinio-bismuth et coïncidant avec des stomatites intenses chez des malades dont le rein était sans doute préalablement adultéré. Aubertin et Destouches (4) ont publié un cas identique, survenu à la suite d'une seule injection de quinio-bismuth ; le lendemain de l'injection, la stomatite débute, s'aggrave rapidement, devient gangreneuse, identique aux plus beaux cas de stomatite de l'huile grise, que Gaucher et moi-même (6) avions particulièrement étudiés et qui entraînaient la mort par le même processus infectieux et rénal, d'origine buccale ; les jours suivants en effet, l'oligurie, l'albuminurie, l'azotémie marquent la complication rénale et la mort survient au neuvième jour, avec anurie complète et 4gr,70 d'urée sanguine.

Le cas de Munk (6), également terminé par la mort, concernait un homme de quarante-cinq ans, ayant reçu en deux ans de traitement environ 5gr,13 de bismuth-métal ; au cours d'une série (toujours un bismuth en suspension huileuse fut utilisé), surviennent simultanément un ictère et une stomatite qui s'aggravent rapidement, s'accompagnent bientôt d'oligurie, cylindrurie, albuminurie ; la mort survient et, à l'autopsie, on constate de la colite, des altérations du foie (dégénérescence graisseuse), les lésions typiques de la néphrite toxique par les dérivés métalliques (dégénérescence graisseuse surtout localisée sur les *tubuli contorti*), la dégénérescence graisseuse du muscle cardiaque. Ce cas particulièrement bien étudié est très instructif, car il représente une intoxication massive accidentelle, par résorption brusque de masses bismuthiques progressivement accumulées, ce qui reste toujours le grave inconvénient, le danger des préparations insolubles, aussi bien avec les composés bismuthiques qu'avec les composés mercuriels. Les recherches chimiques rapportées par Munk montrent quelle était l'imprégnation des organes par le bismuth et combien ce cas rentre dans le chapitre précédent, concernant les intoxications massives, où le syndrome rénal ne représente qu'une faible partie de la déficience générale. Cependant le

(1) P. Blum, Intoxication par le bismuth et albuminurie (*Paris médical*, 29 juillet 1922).

(2) Villanova, Un cas d'intoxication aiguë par le bismuth (*Annales des maladies vénériennes*, janvier 1925).

(3) J. Dreyfus, L'intoxication bismuthique chez les syphilitiques rénaux (Thèse Paris 1926) — (Voy. également les thèses de Delage, (Troubles rénaux au cours de l'intoxication par les sels de bismuth, Paris 1922 ; de Spinetta, (Les sels de bismuth en syphilithérapie, Paris 1923 ; de Richard, (Action du bismuth sur le rein, en particulier au cours du traitement de la syphilis, Paris, 1923.)

(4) Ch. Aubertin et Destouches, Un cas mortel d'intoxication bismuthique par stomatite et néphrite azotémique aiguë (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1927, p. 199, n° 5).

(5) Gaucher et Bory, La stomatite de l'huile grise (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 27 mars 1908).

(6) Munk, Ein Fall von Wismuth-Vergiftung mit tödlichen Ausgang (*Dermatolog. Wochens.*, LXXXIV, 1927, n° 11, 12 mars, p. 367).

rein, organe de l'élimination métallique par excellence, est le plus surmené, comme l'indique l'analyse ci-dessous ; on comprend que de son intégrité ou de sa résistance dépende en définitive le salut ou la mort :

Teneur en bismuth métal des organes (Cas de Munk).

	Poids.	Bismuth.
Rein.........	300 grammes.	19mg,5
Foie	1 450 —	15mg,23
Rate	240 —	4mg,32
Urines	300 centimètres cubes.	1mg,50
Soit au total de..................		39mg ,05

Ces proportions confirment les chiffres précédemment obtenus par Dalché et Villejean, par Lomholt, par Muller et Kalle :

Teneur en milligrammes pour 100 *grammes d'organe.*

	Dalché et Villejean. (Intoxication massive mortelle, chez le chien par injections sous-cutanées de bismuth).	Lomholt. (Animaux sacrifiés après injections d'hydroxyde de bismuth).	Muller et Kalle. (Enfants atteints de syphilis congénitale et morts malgré traitement au Trépol).
Reins.............	37,5	2,17	5
Foie...............	12,2	0,09	0,8
Cœur	»	0,14	1,5
Poumon	»	0,27	»
Rate	58,3	»	»
Glandes salivaires .	36	»	»

III. **Les néphrites sans stomatite bismuthique.** — La stomatite étant considérée par la plupart comme la cause possible de la néphrite, par mobilisation de germes infectieux et localisation de ceux-ci sur un rein fatigué déjà par l'élimination bismuthée, il faut bien, pour être impartial, reconnaître qu'il existe des complications rénales au cours des traitements bismuthés, sans coexistence ou préexistence de stomatite due au métal.

Tels sont des cas comme ceux de Galliot, Nicolas, Cl. Simon, Gaté et Montlaur, Vigne, L. Bory.

Dans l'observation de Galliot (1), terminée par la mort, il s'agissait d'un homme, relevant d'une attaque de grippe, qui avait reçu déjà de nombreuses injections de bismuth insoluble et qui cinq jours après la cinquième injection de carbonate de bismuth d'une nouvelle série, fut pris brusquement d'hématurie, sans stomatite, sans température et mourut huit jours après dans le coma, après avoir présenté sur le corps quelques taches ecchymotiques spontanées. La piqûre déterminante avait été douloureuse et avait déjà provoquée une hémorragie et une large ecchymose fessière. Cas difficile à interpréter et relevant sans doute plus d'une diathèse hémorragique que d'une néphrite véritable.

Nicolas a vu une néphrite hématurique grave avec anasarque, suivie de guérison, chez un brightique hypertendu, avec albuminurie faible et à la suite d'une seule injection intramusculaire de quinio-bismuth.

Le cas de Cl. Simon (2) concernait un malade en pleine septicémie syphilitique secondaire et qui fut pris, à la suite de quatre injections d'hydroxyde de bismuth, d'une douleur vive dans le flanc et la fosse iliaque à droite, de céphalée, oligurie, albuminurie, crise légère d'urémie nerveuse. Le tout dura deux semaines et le traitement put être repris et poursuivi sans autre accident. Il semble bien que la syphilis ait été la cause véritable de cette néphrite légère, par l'intervention d'une véritable réaction d'Herxheimer rénale.

Gaté et Montlaur (3) ont signalé l'apparition d'une anurie presque totale et curable, survenue après plusieurs séries bismuthiques, insolubles d'abord, puis oléo-solubles, espacées sur plusieurs années. Elle disparut rapidement, ne laissant à sa suite qu'une azotémie, supérieure de peu au seuil dangereux. Cet accident est d'interprétation difficile, mais il semble bien qu'ici encore, il y ait pu avoir résorption brutale de masses accumulées précédemment au cours de séries successives et inhibition rénale analogue à celle observée dans les néphrites mercurielles.

Le cas de P. Vigne (4) est bien complexe avec ses phénomènes persistants durant des mois d'œdème généralisé, d'urticaire avec glycosurie, albuminurie, oligurie, acétonurie et mort enfin dans le coma acidosique. Cette malade, sujette à des poussées de furonculose, était probablement staphylococcémique et Milian attribue à cette infection la localisation rénale, d'autant plus

(1) Galliot, Mort par néphrite hémorragique au cours d'un traitement bismuthé (*Soc. de dermatol.*, 10 mars 1927).

(2) Cl. Simon, A propos de néphrites bismuthiques (*Bulletin médical*, 1922, p. 1052).

(3) Gaté et Montlaur, Oligurie bismuthique aiguë et curable (Réunion dermatologique de Strasbourg. *Bull. de la Soc. de dermat. et de syphilig.*, n° 7, juillet 1930, p. 1036).

(4) P. Vigne, Urticaire et œdème généralisé provoqués par des injections d'hydroxyde de bismuth. Oligurie, acétonurie, coma et mort (*Ibid.*, p. 1038).

aisée qu'il s'agissait d'une malade diabétique.

L'observation que j'ai rapportée (1) à la Réunion dermatologique de Strasbourg n'eut pas de conséquences tragiques ; elle constitue, je crois, un type assez pur de ce que nous pouvons appeler *la néphrite bismuthique, affection occasionnée par le bismuth et déterminée par une infection*. Il n'y eut pas à proprement parler de stomatite due au médicament ; cependant, une fistule dentaire sur l'une des molaires inférieures, que j'avais déjà conseillé de faire enlever antérieurement entretenait un foyer de suppuration permanent, qui fut à mon avis l'origine, la cause véritable de la complication rénale ; sa suppression immédiate entraîna la guérison des phénomènes constatés : grande faiblesse générale, asthénie, pâleur, amaigrissement rapide ; maux de reins, urines rares, forte albuminurie, bouffissure de la face et œdème malléolaire, fièvre. Mais il y avait eu autre chose pour déclencher la complication, la localisation rénale de l'infection ; car celle-ci était ancienne et d'autres injections de bismuth liposoluble (utilisé au cours de cette série et de quelques autres) n'avaient pas donné lieu aux troubles rénaux ; l'injection déchaînante, la cinquième de cette série, avait été suivie d'une quinte de toux marquant le passage de quelques gouttes du liquide huileux dans la circulation et par conséquent la résorption massive d'une assez grosse quantité de toxique. Quelques heures après, étaient apparus les phénomènes classiques de la grippe bismuthique, sans albuminurie ; ils avaient à peu près disparu au septième jour, sauf l'asthénie, lorsque les signes de néphrite commencèrent à se manifester.

***

Que reste-t-il de tout cela? Dans ces quelques observations dont la rareté montre l'excellente tolérance habituelle de la médication bismuthée, pouvons-nous puiser les éléments d'une description d'une réaction rénale pure, d'ordre toxique, méritant le nom de néphrite bismuthique?

Vraiment non. Rien de comparable à la néphrite aiguë toxique du sublimé. Mais dans l'ensemble, phénomènes complexes, toxi-infectieux pour la plupart, déterminés par l'état général préalable et occasionnés par une addition de causes : parmi celles-ci, des lésions rénales antérieures, des accumulations de produits bismuthiques insolubles créant un seuil d'imprégnation qu'une solubilisation brutale fait dangereusement franchir, une pénétration accidentelle dans les veines de la région injectée, des infections enfin (antérieures ou actuelles : syphilis, grippe, fistule dentaire, stomatite) capables de déterminer soit une réaction de Herxheimer rénale, soit une réaction biotropique, soit une infection directe à la faveur d'un surmenage rénal.

Aussi est il vraiment impossible de décrire une néphrite bismuthique, du point de vue clinique tout au moins ; on ne peut à la rigueur parler que d'un syndrome rénal au cours de l'intoxication par le bismuth et dont la pathogénie, comme nous venons de le voir, peut être différemment interprétée suivant les cas. Histologiquement, seule l'étude de l'intoxication massive expérimentale nous permet de juger à quoi pourrait correspondre chez l'homme l'inhibition rénale par le bismuth ; rien ne la différencierait de celle produite par les autres intoxications métalliques, mercure par exemple.

Appelé donc à décrire les néphrites bismuthiques, nous ne pouvons que noter l'inexistence de ce type morbide et nous borner à rappeler, comme le fait Levaditi (2), les troubles du fonctionnement rénal sous l'influence de la médication bismuthée :

La polyurie ;

L'albuminurie ;

La néphrose, expression à laquelle j'ajouterai l'épithète « sédimentaire », pour mieux la caractériser par son symptôme essentiel.

La polyurie a de grandes analogies avec la polyurie mercurielle ; elle peut atteindre deux et trois litres par jour ; mais elle est en général de courte durée ; marquée après chacune des deux ou trois premières injections, elle s'atténue par la suite. Mais le bismuth est diurétique et cette action du médicament n'a rien de défavorable, malgré que la constante d'Ambard subisse d'importantes modifications tout d'abord : taux élevé, qui s'améliore au fur et à mesure qu'on s'éloigne du moment où le traitement a été commencé (3) ; la teneur du sang en urée reste normale (Fournier et Guénot).

L'oligurie peut succéder à cette débâcle urinaire : c'est un signe d'alarme, d'ailleurs tout à fait exceptionnel dans les conditions de la thérapeutique habituelle et lié davantage à des signes

(1) LOUIS BORY, Néphrite bismuthique d'origine dentaire *Ibid.*, p. 104 1).

(2) LEVADITI, Le bismuth dans le traitement de la syphilis (Masson, édit., 1924).

(3) AZOULAY, *Presse médicale*, 1922, n° 13, p. 134. — BLUM, *C. R. Soc. de biol.*, 1923, t. LXXXVIII, p. 461.

d'insuffisance hépatique concomitante qu'à l'atteinte même du parenchyme rénal.

L'albuminurie. — Si la polyurie peut être considérée comme constante au cours des traitements bismuthés et ne constitue pas une complication, l'albumine doit à juste titre être considérée comme un accident, d'ailleurs bénin, de la médication. Il est exceptionnel. Presque tous les auteurs sont d'accord à ce sujet. Fournier et Guénot, Truffi, Emery, Milian et Périn, Ehlers, Bernard, Bering, Kohn, Casella, Nagel... n'ont jamais observé d'altération rénale ; Bogdanow n'a noté aucune influence nocive pas plus sur les reins sains que sur les reins spécifiquement malades ; Sivers n'a trouvé d'albumine que dans un cas de rein vraisemblablement syphilitique et fait remarquer que dans un autre cas d'un rein cependant lésé par une néphrite scarlatineuse le traitement bismuthique fut parfaitement toléré. De même, Tzanck a rapporté deux observations d'albuminuriques intolérants au mercure et à l'arsenic et qui furent très sensiblement améliorés par le bismuth. Milian a observé une albuminurie passagère au cours d'une cure par un sel de bismuth soluble, chez des malades intolérants à l'arsenic ; la poursuite du traitement amendait le symptôme. Hudelo et Rabut (1) sur 10 000 injections n'ont observé l'albuminurie que dans quatre cas et notent la bénignité générale de ce symptôme qui disparaît sans laisser de traces.

Pratiquement, malgré sa bénignité, l'albuminurie n'en est pas moins un symptôme d'alarme, indiquant la fatigue du rein et doit, sinon faire cesser le traitement dès qu'on la constate, du moins faire augmenter les intervalles de repos entre les piqûres, imposer l'examen des urines avant chaque nouvelle injection et faire cesser le traitement bismuthé si le taux de l'albumine augmente au lieu de rétrocéder. Il faut se rappeler à propos que l'albuminurie est fréquente dans les syphilis primaire ou secondaire restées sans traitement et que le traitement spécifique entraîne la disparition de cette albuminurie, après avoir provoqué parfois une légère augmentation. Par contre, l'existence antérieure d'une néphrite chronique peut être une gêne sérieuse pour le traitement bismuthé ; c'est ainsi que Spack a vu un néphritique, qui avait commencé la cure avec des traces seulement d'albumine, arriver progressivement à un taux de 17 grammes p. 1 000 ; c'est beaucoup et on peut se demander si une néphrite syphilitique n'était tout de même pas en jeu.

(1) HUDELO et RABUT, *Presse médicale*, 1924, n° 29, p. 312.

La néphrose sédimentaire constitue dans le trouble du fonctionnement rénal un degré de plus, qu'on peut attribuer, sans parler de néphrite véritable, à l'action toxique du bismuth.

Premier degré: Polyurie, c'est-à-dire congestion rénale et excitation pure et simple de la sécrétion.

Deuxième degré: Albuminurie, c'est-à-dire premier signe d'une fatigue cellulaire, simple trouble fonctionnel encore du parenchyme rénal.

Troisième degré: Desquamation épithéliale, révélée par l'étude du sédiment urinaire. Elle est infiniment plus fréquente que l'albuminurie et, tandis que celle-ci nous apparaît en définitive plutôt comme le résultat d'un état déficient antérieur du rein accusé par le toxique que comme une conséquence directe de son action, la desquamation épithéliale, l'« épithéliurie », paraît en dépendre au même titre et presque avec la même fréquence que la polyurie. Elle est seulement plus tardive. Levaditi avait déjà noté qu'après la onzième ou douzième injection de tartrobismuthate, le sédiment devient abondant et formé de cellules épithéliales, polygonales, granuleuses, isolées ou groupées en cylindres. Leur nombre va jusqu'à 50 par champ. On ne trouve pas de granulations graisseuses, mais les cellules sont mélangées de cylindres hyalins, de rares leucocytes, de quelques globules rouges parfois. Cet aspect peut persister des semaines après la cessation du traitement, puis régresse et ne paraît pas laisser de traces. Il ne s'accompagne d'aucun signe d'insuffisance rénale : en particulier, pas d'œdèmes, azote résiduel normal, élimination normale de l'indigo-carmin.

La fréquence de l'épithéliurie varie évidemment avec la nature du sel employé et les autres éléments que le bismuth entrant dans sa composition. C'est ce qui explique les différences que l'on trouve à ce sujet entre les statistiques données par divers auteurs. Ainsi, Hoffmann n'a trouvé que dans 4 cas sur 60 des sédiments urinaires ; Steegmuller n'en a trouvé dans aucun sur 200 ; Dohi trouve quelquefois des traces d'albumine, rarement de l'épithéliurie ; Bieder trouve aussi rarement cellules épithéliales, albumine et cylindres ; Werther, à la suite d'injections intraveineuses, note par contre souvent l'épithéliurie, rarement l'albumine, les cylindres et la présence d'hématies.

Par contre, Arning a vu, sur 133 cas, un tiers environ qui présentait des altérations rénales au bout de huit injections ; c'était tout d'abord la présence de débris et de cellules épithéliales, puis l'apparition de cylindres granuleux et hyalins,

enfin celle d'érythrocytes. Cet état durait de vingt à quarante jours. Fischer, sur 123 cas, a trouvé dans la plupart des sédiments avec cylindres granuleux, sans albumine. Lichtenberg enfin, qui cite ces auteurs (1), note sur 64 cas un tiers environ où il put constater un trouble rénal : 5 cas d'épithéliurie, 3 de cylindrurie, 10 de cylindrurie et d'albuminurie, 3 où fut constatée l'existence simultanée d'albumine; de cylindres, d'érythrocytes. Ainsi un quart de tous ces cas traités comportait la présence de cylindres urinaires, un cinquième l'albuminurie. Trois de ces cas, où le traitement fut continué malgré l'apparition de sédiments, s'aggravèrent. Aussi l'auteur conclut-il : l'apparition de l'épithéliurie est un signe de souffrance du rein ; elle doit impliquer l'arrêt du traitement.

Pour Dietel (2), l'épithéliurie, la cylindrurie n'ont qu'une importance relative et n'imposent pas la cessation du traitement ; au contraire, l'apparition de l'albumine, ne fût-ce qu'à l'état de traces, doit dicter cette interruption. L'albumine est vraiment le seul signe d'alarme permettant de redouter une complication rénale et l'évolution d'une néphrite véritable.

Ce sera également ma conclusion. J'y ajouterai seulement cette considération pratique : il faut, à chaque série thérapeutique, varier le médicament de base ; le bismuth, si on prolonge son emploi, fatigue le rein ; on le laisse reposer en instituant ensuite une série arsenicale plus fatigante pour le foie, que laissera reposer le traitement ultérieur, si on emploie judicieusement le bismuth ou le mercure.

(1) W. Lichtenberg, Ueber die Nierenschädigung durch Wismuth (*Dermatolog. Wochenschr.*, 1926, n° 22, p. 747).

(2) Dietel, Ueber die Nierenschädigung durch Wismuth (*Dermatolog. Wochenschr.*, 1926, n° 44, p. 1608).

BALANITE DIABÉTIQUE

PAR

le Dr BELGODÈRE
Médecin du dispensaire de Saint-Lazare.

Tandis que leurs épouses sont parties goûter l'air des champs, les maris demeurés seuls à la ville font parfois des fredaines. Soyons-leur indulgents et souvenons-nous de ce qu'a écrit si judicieusement Pascal (3) : « L'exemple des justes ne vous est pas plus favorable. Qui doute qu'ils ne tombent souvent dans des péchés de surprise sans qu'ils s'en aperçoivent? N'apprenons-nous pas des saints même combien la concupiscence leur tend de pièges secrets et combien il arrive ordinairement que, quelque sobres qu'ils soient, ils donnent à la volupté ce qu'ils pensent donner à la seule nécessité, comme saint Augustin le dit de soi-même dans ses *Confessions* ? »

C'est ainsi que chaque année, à la période des vacances, le vénéréologiste voit, dans son cabinet, se renouveler l'invasion des infidèles. Fort heureusement, tous ces hommes qui se frappent ne sont pas frappés, et la catégorie des « victimes » est, somme toute, la moins nombreuse. Beaucoup plus abondamment fournie est la catégorie des « anxieux », ceux auxquels les suggestions d'une conscience troublée par le remords ou par la crainte font ressentir de fâcheux « picotements », et que nous guérissons par quelques bonnes paroles et quelques bons conseils : Allez en paix et ne péchez plus. Une troisième catégorie, trop peu nombreuse, est celle des « prudents », qui entrent en lançant des aphorismes : Un homme averti en vaut deux... Mieux vaut prévenir que guérir, etc., et qui viennent solliciter quelques soins prophylactiques.

Il est enfin une quatrième catégorie, plus intéressante pour le médecin, que nous appellerons celle des « phénomènes », celle des sujets pour qui une infraction à la fidélité conjugale est l'occasion de découvertes pathologiques, tantôt simplement curieuses, tantôt importantes. « Vous devez avoir des engelures aux mains, l'hiver », demandions-nous un jour d'un ton sibyllin à l'un de ces infidèles, en examinant son méat urétral avec un œil ouvert et l'autre fermé. Sur la table où il était étendu, le patient eut un sursaut de stupéfaction d'un bon centimètre. « Oui..., en effet... j'ai bien des engelures aux mains... l'hiver », répondit-il d'une voix strangulée et avec un œil exorbité. Visiblement, que nous ayons pu apercevoir cela

(3) Pascal, Quatrième provinciale.

par l'orifice de son urètre, lui paraissait relever plutôt de la sorcellerie que de la médecine. Simplement, nous avions aperçu sur le scrotum deux petites élevures cornées rougeâtres d'angiokératome de Mibelli, très typiques, qui s'étaient égarées là je ne sais comme, et dont la constatation nous avait permis cette innocente mystification. Nous en découvrîmes d'ailleurs d'autres sur les doigts, localisation plus habituelle.

Telle est la classification que, dans ce poste d'observation pathologique, psychologique et sociologique, qu'est un cabinet de vénéréologiste, une longue pratique nous a permis d'établir parmi « les hommes qui trompent ».

***

Cette introduction nous amène à parler de deux de nos clients, de la quatrième catégorie, deux cas identiques, observés l'un l'année dernière, l'autre l'avant-dernière, à la période des vacances.

Premier malade. — Entre un monsieur au teint rose, au poil grisonnant. Mise correcte, légère rotondité abdominale, faisant présumer un client prospère. Profession? Dans les affaires. D'un coup d'œil, nous avons déjà deviné le classique « client du mois d'août », facilement reconnaissable, pour un vénéréologiste qui a de la bouteille.

Il est en effet fort caractéristique, cet aspect à la fois digne, penaud et contrarié, du quinquagénaire malchanceux. On se rend compte combien est mortifiante pour un honorable négociant, considéré dans son quartier, la perspective d'avoir à remonter comme un novice sur une table à lavages. Et en effet, il nous expose son cas : son épouse est partie à la campagne depuis une quinzaine, et il s'accuse avec franchise d'avoir mésusé de la liberté que lui laissait ce relâchement temporaire de la bride conjugale ; sans réticence, il reconnaît avoir quelque peu « fretinfretaillé ». Il s'en repent, car maintenant sont apparues sur la verge des lésions qui lui mettent la mort dans l'âme ; surtout, ce qui le tourmente, c'est qu'il ne peut plus manœuvrer normalement le prépuce ; cela lui paraît de mauvais augure et il redoute le pire.

Nous le couchons sur la table et nous constatons tout d'abord un érythème sombre, accentué, de la peau du prépuce, limité d'une manière assez nette à sa partie supérieure, où la peau saine succède sans transition. Cherchant à rétracter ce prépuce, nous rencontrons en effet un obstacle ; c'est à peine si on arrive à découvrir le méat urétral, juste assez pour se rendre compte qu'il n'y a aucun écoulement de ce côté ; il y a bien une légère sécrétion, séro-purulente, mais elle vient visiblement de la cavité préputiale et non du canal. Au palper, le tissu préputial est souple, de même que celui du gland ; on ne perçoit aucune induration qui pourrait faire penser à un chancre syphilitique, avec phimosis inflammatoire, et les ganglions inguinaux sont du reste indemnes ; il n'y a pas non plus d'antécédents syphilitiques connus, pouvant faire penser à une ulcération tertiaire sous-préputiale ; enfin, la sécrétion est beaucoup moins purulente que celle d'un chancre mou. Nouvelle tentative sur le prépuce ; nous n'insistons pas, car aussitôt se produit, sur tout le pourtour de l'orifice, une série de fissures radiées, qui saignent. Cet âge, ce teint rose, cette verge, s'unissent dans notre esprit en une association d'où naît une inspiration, et nous prions notre malade de nous donner de l'urine. Chauffée avec la liqueur de Fehling, apparaît le très caractéristique précipité rouge-brique. L'analyse du pharmacien confirme que notre client pisse son demi-kilogramme de sucre par semaine, et nous pouvons lui affirmer que ses lésions de la verge ne sont pas des syphilides, mais des *diabétides*, une balanite diabétique, ce qui est peut-être préférable au point de vue conjugal, mais ne vaut guère mieux au point de vue vital.

Deuxième malade. — Celui-là est un jurisconsulte, ancien magistrat. Quinquagénaire également. Imposant par les trois dimensions et par le poids : plus de 100 kilogrammes. Physionomie à la Jordaens. Homme aisé, type de bourgeois cossu, décoré et fêtard, de ceux dont le poète a dit :

Ils ont tout, les bons plats, les vieux vins généreux,
Les bijoux, les autos, le luxe qui flamboie,
Et les belles putains aux cuirasses de soie
Dont les seins provocants ne sont nus que pour eux (1).

Même histoire que le précédent : épouse partie à la campagne. Bombances, ou, comme il dit plus familièrement, « la bombe ». Soupers fins, « poules de luxe »... et le reste. « Et maintenant, ajoute-t-il, je suis bien embêté, car j'ai des rougeurs là. » Ce « là » accompagné d'un geste précis du doigt indicateur.

L'examen nous révèle le même aspect clinique que dans le cas précédent : rougeur érythémateuse foncée et sombre de la peau du prépuce ; bords de l'orifice préputial légèrement érosifs ; suintement peu abondant, plus séreux que purulent, phimosis, qui s'est installé rapidement, car

(1) La Chanson des Gueux.

les lésions datent d'une semaine à peine et il est absolument impossible de rétracter le prépuce ; on arrive à découvrir le méat tout juste assez pour apercevoir que ses bords sont un peu rouges et gonflés, mais qu'il n'en sort aucun écoulement. Et sous l'effort de tractions pourtant légères nous voyons sous nos yeux le pourtour de l'orifice préputial « craquer » en une série de gerçures radiées. Aucun signe de chancre mou ou de syphilis, et le Bordet-Wassermann est négatif.

Cet aspect, et aussi le souvenir du cas de l'année précédente, nous amènent à poser cette question : « Y a-t-il longtemps que vous n'avez fait faire une analyse d'urine ? Seriez-vous par hasard diabétique?

— Oh, pour ça, je suis bien tranquille, répond notre homme. Justement, il n'y a pas trois mois que j'ai passé par les mains de plusieurs médecins, pour une assurance sur la vie, et vous savez comme ils vous « épluchent », ces messieurs. Or, ils m'ont assuré, et ils ne l'auraient certainement pas fait si j'étais diabétique. » Cependant, nous avions notre idée, et nous lui tendîmes un verre : « Pissez tout de même. — Si ça peut vous faire plaisir. » Et sous ses yeux stupéfaits, nous faisons virer la belle couleur bleue du sulfate de cuivre à la belle couleur rouge de l'oxydule. Et le pharmacien annonce : 60 grammes par jour.

Chez ces deux malades, l'interrogatoire ne révéla absolument aucun autre signe de diabète. Il n'y avait ni polydipsie, ni polyphagie, ni polyurie. Et pas d'impuissance, bien entendu. Seul, le premier avait cependant remarqué que, depuis quelque temps, son urine empesait un peu le linge, mais il ne s'en était pas autrement préoccupé.

Les lésions de la verge étaient donc le premier signe révélateur du diabète. Si bien que le négociant, homme accoutumé à envisager les choses d'un point de vue pratique, ne manqua pas de faire cette réflexion : « En somme, si je n'avais pas trompé ma femme, j'ignorerais encore que je suis diabétique. » Et il conclut après un silence : « Ce qui prouve que les « coups de canif » peuvent avoir leur utilité. » Il va sans dire que nous nous sommes abstenu d'acquiescer à cette conclusion, peut-être conforme à la logique, mais sûrement contraire à la morale.

Quant au jurisconsulte, d'esprit plus spéculatif, il nous fit cette objection insidieuse : « Mais enfin comment se fait-il que cela ne me soit jamais arrivé avec ma femme ? pourtant, c'est la même chose. » Nous lui répondîmes que cela tenait sans doute à ce que, si c'était la même chose, ce n'était peut-être la même manière. Il n'insista pas et ne nous obligea pas à préciser davantage, se contentant de répondre avec un sourire : « C'est bien possible. »

Nous lui fîmes observer en outre que, chez les quinquagénaires, l'ardeur naturelle réclame parfois le secours d'adjuvants artificiels, et il en convint modestement. Nous opinâmes donc que ces adjuvants n'avaient peut-être pas été sans jouer un certain rôle dans la production des lésions qui l'avaient amené à recourir à notre ministère.

***

Nous racontions un jour l'histoire de nos deux malades à notre vieil ami Papagallo (désignons-le par ce pseudonyme), et il nous posa cette question : « Mais enfin, comment as-tu fait ton diagnostic? A quels signes as-tu reconnu que cette balanite pouvait être diabétique?

— Comment j'ai fait mon diagnostic? Ma foi, mon vieux, je te dirai franchement que je n'en sais trop rien ; je n'ignorais pas certes l'existence des balanites diabétiques et j'en avais même sûrement lu la description, attendu que j'ai lu notamment d'un bout à l'autre et plusieurs fois toute la *Pratique dermatologique*, où un article est sûrement consacré à cette question, mais il ne m'en était resté que des souvenirs tellement vagues que je ne pense pas qu'ils m'aient été d'un grand secours. Comment diable ai-je bien, en effet, pu faire mon diagnostic? Mettons, si tu veux, que je l'ai fait par « intuition ».

Une moue dédaigneuse s'esquissa sur le visage de Papagallo. C'est un garçon qui a « fait » les concours, c'est-à-dire que, durant de longues années, il s'est appliqué à apprendre des « questions » avec des plans standard et des accolades, et il les avait apprises si bien « qu'il les savait par cueur à rebours » comme Gargantua avec ses premiers et mauvais précepteurs, et il n'avait pas son pareil pour les écrire en soixante minutes, pas une de plus. Quand il a fait un diagnostic, il s'imagine qu'il l'a fait au moyen du « plan » de la « question » qu'il a apprise jadis.

« Enfin, repris-je, agacé, que ce soit d'une manière ou d'une autre, je l'ai tout de même fait le diagnostic, et après tout, il n'y a pas que les gens qui ont le crâne bourré de « questions » qui soient capables d'en faire.

— Le fait est, répondit-il d'un air pincé, qu'on voit parfois des « praticiens » qui ont une sûreté de diagnostic vraiment surprenante ; chez eux, le sens clinique supplée...

— Pardon, Papagallo, je t'arrête ; qu'est-ce que tu entends par le « sens clinique » ?

Ce fut son tour de patauger.

« Eh bien moi, je crois que je vais te l'expliquer. » Et allant à ma bibliothèque, j'en tirai l'œuvre célèbre de l'illustre Bergson : *Matière et Mémoire*, et je lui en lus quelques passages :

Notre perception est originairement dans les choses, plutôt que dans l'esprit... Dans la perception concrète, la mémoire intervient, et la subjectivité des qualités sensibles tient justement à ce que notre conscience, qui commence par n'être que mémoire, prolonge les uns dans les autres, pour les contracter dans une intuition unique, une pluralité de moments... Si le souvenir n'est qu'une perception plus faible, inversement la perception sera quelque chose comme un souvenir plus intense... Le souvenir adhère à la perception, etc. »

« Et voilà, mon vieux Papagallo, pourquoi le praticien est muet. Mais ne pas parler ne veut pas dire ne pas penser. Exemple : Joffre, surnommé le Grand Silencieux. C'est que le « praticien » a appris à connaître les maladies dans le Livre de la Nature, de sorte que sa mémoire évoque à son esprit des images, tandis que ce sont des mots que sa mémoire évoque à l'esprit du médecin qui a appris les maladies dans le bouquin du libraire.

— Mais, dit Papagallo vexé, je n'ai pas seulement appris des bouquins, j'ai vu aussi des malades.

— Et moi, mon vieux, je n'ai pas seulement vu des malades, j'ai lu aussi des bouquins. Seulement je ne les ai pas appris par cœur, et je serais incapable de les réciter, ce qui ne veut pas dire qu'il ne m'en soit rien resté. Mes souvenirs livresques restent probablement enfouis dans les oubliettes de ma mémoire, et quand je disais que mes lectures ne m'avaient servi en rien pour faire mon diagnostic, je me trompais ; elles ont au contraire dû me servir beaucoup, mais sans que j'en aie conscience. Les lumières de l'esprit, comme celle du soleil, ont leurs rayons infra-rouges et ultraviolets. Si tu veux encore une comparaison, je dirai que, dans la conscience du praticien, se déroule un film muet, tandis que c'est un film sonore qui se déroule dans la conscience du médecin qui a pâli sur les « questions ».

— C'est tout de même un avantage, observa Papagallo, de pouvoir extérioriser un raisonnement, de pouvoir démonter le mécanisme d'une opération intellectuelle.

— Je ne dis pas non ; c'est même nécessaire pour un professeur devant des élèves, ou pour un élève devant un jury. Mais pour le praticien devant son client, cela a beaucoup moins d'importance. Ce que le client demande, c'est un diagnostic exact et un traitement efficace, et peu lui importe par quel moyen on y parvient. Le client est un « pragmatique » pour qui, comme dit William James (1), « une idée vraie est une idée vérifiable, et elle se vérifie en nous servant de guide avec succès dans l'expérience ».

Nous arrêtâmes là cette discussion, chacun restant sur ses positions, sans que cette controverse ait pu convaincre notre ami Papagallo, pour cette excellente raison entre autres qu'il avait tout intérêt à ne pas se laisser convaincre.



Cette digression nous a entraîné un peu loin de notre sujet, ce qui ne veut pas dire qu'elle soit superflue. Car, si nous nous sommes trouvé embarrassé pour répondre à cette question : « A quels signes reconnaît-on une balanite diabétique? » cela tient surtout à ce que, précisément, elle n'a pas de signes véritablement pathognomoniques. Cette balanite, en effet, n'est pas autre chose qu'**un eczéma**, lequel peut s'infecter d'ailleurs, comme tout eczéma, et s'accompagner de suppuration, ce qui n'était pas le cas chez nos deux malades, mais enfin un banal eczéma, comme on peut en rencontrer chez n'importe qui.

Chez n'importe qui, mais avec une prédilection toute particulière chez les diabétiques cependant, et pour des raisons sur lesquelles nous ne saurions nous appesantir, car cela nous entraînerait à aborder le vaste problème de la nature de l'eczéma, si discuté et qui a été longuement étudié et examiné sous toutes ses faces, tout récemment, au VIIIe Congrès international de dermatologie de Copenhague, en août 1930.

Chez les diabétiques, l'eczéma peut siéger partout, mais il préfère certains points où l'appellent des irritations locales. Il serait superflu d'insister sur les causes locales multiples, venant du malade lui-même ou venant du dehors, qui, chez tous les sujets, peuvent irriter les téguments à l'extrémité de la verge, au premier chef le contact de l'urine, surtout si le prépuce est un peu long. Mais chez les diabétiques, cette cause banale d'irritation prend un caractère spécial en raison des propriétés irritantes particulières de leur urine, dues à la présence du sucre, substance particulièrement nocive pour les téguments, ainsi qu'en témoignent les dermatoses observées fréquemment chez les ouvriers qui travaillent dans les industries du sucre.

Donc, de l'ensemble synthétique qu'offre à l'examen une verge atteinte de balanite diabé-

(1) William James, Le Pragmatisme.

tique, voici que l'effort analytique nous permet déjà de dégager un premier caractère : l'**aspect insolite** de cette balanite, qui ne ressemble aucunement aux balanites septiques que l'on rencontre sur ces verges de jeunes, verges œdémateuses, verges « succulentes », verges dont la muqueuse aux tons animés sécrète un pus abondant, épais, crémeux, louable. Chez nos deux malades, l'œdème était insignifiant, et même nul, la sécrétion peu abondante, et plutôt séreuse que purulente ; la peau du prépuce, enfin, attirait l'attention par son érythème foncé, la teinte rouge sombre de la *dermite eczémateuse*.

Voilà maintenant un second caractère : le **phimosis**. Sans doute, une balanite quelconque peut s'accompagner de phimosis, mais encore n'est-ce pas très commun, alors que c'est un fait presque constant dans la balanite des diabétiques. Le mécanisme en est en effet très différent dans les deux cas : dans les balanites septiques, c'est l'intensité de la réaction inflammatoire, c'est l'infiltration séreuse accentuée du tissu cellulaire, c'est l'exagération de l'œdème qui immobilisent le prépuce. Or, il n'y avait rien de pareil chez nos deux malades ; l'infiltration était minime, le tissu préputial avait conservé sa souplesse. L'obstacle était limité à un seul point : les bords de l'orifice préputial ; cet orifice formait un anneau inextensible, qui s'opposait à toute rétraction. Cette particularité de la balanite diabétique est également une conséquence de sa nature eczémateuse : comme dans tout eczéma, il se produit à la longue, dans l'épaisseur de la peau, des altérations d'acanthose, de parakératose, de pachydermie, de sclérose, qui lui font perdre son élasticité. On pourrait dire que le phimosis des balanites septiques est dû à un excès d'élasticité, tandis que le phimosis des diabétiques est dû à un défaut d'élasticité.

Un troisième signe, qu'il n'est pas non plus d'usage de rencontrer dans une balanite quelconque, ce sont les **fissures radiées** de l'orifice préputial : lésion encore nettement eczémateuse. L'épiderme vermoulu, ruiné par la spongiose, a perdu toute résistance, et la moindre traction sur une peau eczémateuse suffit, comme on sait, pour y produire des craquelures et des fissures.

Un dernier caractère enfin de la balanite diabétique, c'est sa **chronicité**. Chez nos deux malades, les lésions étaient récentes parce que, n'ayant pas la conscience pure, ils étaient venus tôt ; mais le plus souvent, on se trouve en présence de lésions qui durent depuis des semaines et des mois et il faut encore des semaines et des mois pour les guérir. Cette balanite est tenace, d'abord parce que cette ténacité est un des caractères de tout eczéma survenant chez des gens assez âgés comme le sont d'ordinaire les diabétiques, en outre parce que la cause, le diabète, est souvent méconnue ; enfin, si elle est connue, elle ne s'améliore que lentement, et la balanite de même.

***

Bien des points intéressants resteraient encore à étudier, à propos des balanites diabétiques, mais nous les passerons volontairement sous silence : un article de journal n'est pas un article de Traité. Un article de journal, — à moins qu'il s'agisse d'exposer des notions nouvelles, ou de mettre au point des notions anciennes qu'ont modifiées des acquisitions récentes — ne doit pas se proposer de traiter à fond les questions, mais plutôt de raviver par une lecture facile les souvenirs estompés du praticien, ou d'éveiller dans son esprit des curiosités. La balanite diabétique se reconnaît surtout quand on y pense, et la meilleure manière d'y penser, c'est d'en parler. Dans la collection de *Paris médical* de ces dix dernières années, nous n'avons pas pu relever une seule publication sur ce sujet, ce qui nous semble justifier la nôtre.

La raison de ce silence, c'est peut-être que la question des *diabétides génitales*, a été traitée jadis par le professeur Fournier dans ses immortelles ciniques (1), et où a passé le grand Fournier, il ne reste plus grand'chose à glaner, au point de vue clinique tout au moins.

Sur cette question, comme sur bien d'autres, il a écrit des choses définitives, et de fait, si l'on compare les écrits de ceux qui après lui ont abordé la matière, on constate, soit dit sans les offenser, qu'ils n'ont guère fait que démarquer les descriptions du Prince de la Clinique.

Il faut lire ces pages admirables, dont la méthode d'exposition, la puissance d'évocation, la perspicacité qui sait distinguer ce que personne auparavant n'avait distingué, font un chef-d'œuvre à la fois scientifique et littéraire, un monument à la gloire de la langue française claire, nette et précise, qui, mieux qu'aucune autre, est capable d'exprimer les nuances subtiles de l'infinie variété des aspects cliniques.

En les lisant, on se prend à regretter que la littérature technique ne soit accessible qu'à de rares initiés, et, puisqu'on agitait récemment la question de savoir si un médecin devrait avoir place

(1) Pr FOURNIER, Des diabétides génitales. Leçon clinique recueillie par le Dr BARTHÉLEMY (*France médicale*, 1884, nos 27, 28, 31, 32, 34, 35.

sous la Coupole, nous songions qu'une description de verge comme savait en faire le professeur Fournier mériterait vraiment la consécration académique aussi bien qu'une description de *Cimetière marin.*

Limitons-nous donc à une brève énumération des **formes cliniques,** et des complications, pour la raison que nous ne les avons pas observées personnellement. Sans être rares, les balanites diabétiques ne sont pas cependant d'observation journalière, et c'est précisément pour cela qu'il arrive qu'elles soient méconnues, et il y a certainement peu de médecins qui puissent se flatter d'en avoir observé toutes les variétés.

Les lésions peuvent intéresser la muqueuse du gland seule, et c'est alors la *balanite* proprement dite ; ou bien elles siègent sur le prépuce et on a alors la *posthite* diabétique ; plus souvent la localisation est double, donc *balano-posthite.* Et Fournier en distingue les variétés : *érythémateuse, herpétiforme, eczémateuse.* Chez nos deux malades, il s'agissait évidemment de la forme eczémateuse, et si le phimosis empêchait d'apprécier exactement l'étendue des lésions, il est cependant probable qu'il y avait balano-posthite.

Les **complications** principales sont : 1° les *poussées aiguës*, dues à des infections secondaires ; pendant ces poussées, la balanite diabétique prend, temporairement, le masque d'une balanite septique vulgaire ; 2° les *végétations*, souvent exubérantes et récidivantes ; 3° la *gangrène* des organes génitaux, accident grave et souvent mortel, heureusement rare, et qui a été observé surtout à la suite d'interventions chirurgicales intempestives sur le phimosis.

Bornons-nous, pour ce qui concerne le **diagnostic**, à mettre en garde contre l'erreur la plus commune : la confusion avec des accidents syphilitiques. Comme on dit souvent : il suffit d'y penser, mais encore faut-il qu'on y pense. Le cas difficile, c'est quand il y a coexistence de syphilis et de diabète, et il faut alors beaucoup de perspicacité et d'attention. Mais un médecin instruit s'en tire toujours, et quant à celui qui ne l'est pas, c'est un médecin qui ne lit pas et ce serait perdre son temps que d'entrer dans des détails à son intention.

***

Insistons un peu plus sur le chapitre du **traitement**, à cause de son intérêt pratique. Il devra être à la fois local et général : il faudra soigner la verge et soigner le diabète. L'un sans l'autre ne donne aucun résultat ; c'est l'urine sucrée qui est la cause du mal, il faut donc faire disparaître le sucre de l'urine.

Le *traitement général* du diabète n'est pas du ressort du vénéréologiste, qui devra, pour ces soins, adresser son client au médecin général, ou ce qui sera mieux, au spécialiste des maladies de la nutrition. Observons la division du travail médical : chacun son métier, et les malades seront bien soignés. Rappelons brièvement les points cardinaux de ce traitement : régime, alcalins, insuline, etc. Une balanite pourra, à la rigueur, guérir d'elle-même, même sans traitement local, par la seule disparition du sucre de l'urine ; les soins locaux les plus assidus ne viendront pas à bout de ce cas léger tant qu'on n'aura pas fait disparaître le sucre. Mais il ne faudrait pas cependant se leurrer et espérer une guérison rapide par la seule disparition du sucre, même associée à des soins locaux dans un cas de balanite ancienne invétérée, avec phimosis et sclérose du prépuce ; il y a dans ces cas des altérations anatomiques dont il est facile de concevoir qu'elles ne pourront se modifier qu'avec du temps et de la patience.

Le *traitement local* sera curatif ou préventif

Au point de vue *curatif*, on peut avoir à traiter :

Des cas aigus : soins antiphlogistiques, bains de verge émollients, au son, à l'amidon, enveloppements humides ;

Des cas subaigus : lotions alcalines, bains de verge alcalins, au bicarbonate de soude, au borate de soude, suivis d'applications de pommades calmantes et isolantes : pâte de zinc, crème de sapolan, etc. ;

Des cas chroniques : applications de pommades légèrement réductrices à l'ichtyol, au goudron, ou simplement poudrages desséchants et isolants : talc, carbonate de chaux, bismuth, etc.

Des applications de pommades à l'insuline paraissent également logiques dans ces différents cas, mais nous n'en avons pas d'expérience personnelle et nous n'avons pas trouvé de publications qui en fassent mention.

Le phimosis sera traité par des irrigations sous-préputiales, émollientes, alcalines, ou antiseptiques, suivant les cas. Vu la fragilité des téguments des diabétiques, il faudra être prudent dans le choix des antiseptiques ; on emploiera par exemple l'acide borique, le nitrate d'argent, le permanganate de potasse, en solutions très diluées. La circoncision est prohibée, à cause des accidents catastrophiques de gangrène qui en ont été parfois la conséquence ; toutefois, depuis l'insuline, ce jugement serait peut-être sujet à revision.

Au point de vue *préventif*, les précautions à prendre seront également d'ordre général ou local

Il est bien évident que le meilleur moyen préventif sera tout d'abord de soigner le diabète, de faire surveiller les urines par des analyses fréquentes, d'observer la discipline diététique, et il ne faudra pas oublier que, la balanite diabétique étant un eczéma, comporte à la fois les rectrictions alimentaires du diabète et celles de l'eczéma ; le diabétique « bambocheur » devra donc être mis en garde contre « les bons plats, les vieux vins généreux ».

Soins locaux : il faut tout d'abord éviter avec soin la souillure des téguments par l'urine ; il faut à ce point de vue faire l'éducation du malade et, comme dit Fournier, « lui apprendre à pisser », c'est-à-dire, à ne pas pisser dans son prépuce, à le rétracter pendant la miction, ou, si le phimosis est déjà installé, veiller, pendant la miction, au parallélisme de l'orifice préputial et de l'orifice urétral. Éponger, après avoir uriné, les gouttes retardataires avec un tampon d'ouate.

Bien entendu, soins d'hygiène et de propreté locale recommandables à quiconque, mais plus rigoureusement que quiconque : lavages, poudrages, etc.

Question des rapports sexuels? si le diabétique est marié : modération ; s'il est célibataire : circonspection ; gare aux infections surajoutées !

Contre le phimosis, beaucoup de diabétiques emploient un bon moyen préventif : ils bourrent la cavité préputiale par un tamponnement ouaté qui a l'avantage, à la fois, d'assécher la cavité et de lutter contre la sténose. Un personnage consulaire, qui était venu nous demander des soins pour une chaude-pisse, nous disait un jour pour s'excuser et se consoler : « Oh, je ne suis pas le seul chez nous, il y en a plus d'un de pincé comme moi ; on les voit bien les bouts de coton dans les pissotières. » Nous lui répondîmes qu'il portait peut-être sur la vertu de ses collègues un jugement téméraire et que, dans le collège d'hommes âgés auquel il appartenait, il devait bien y avoir un certain nombre de diabétiques qui étaient obligés de recourir à certaines précautions d'hygiène locale. Ces vénérables n'étaient donc pas nécessairement tous des vénériens.

Au diabétique « coureur » il faudra particulièrement recommander de se « garder à carreaux » et de s'inspirer plus que tout autre des sages conseils de l'École de Salerne (1) :

Legitimam venerem cole. Si male captum amorem
Prosegueris vetitum, formidans munera mala,
Una sit certa salus, sit tibi nulla venus ;
Ut sit certa venus, præsto sit tibi liquor unus
Quo veretrum et nymphæ prius et vagina lavetur.
Lotio post coitum nova facerit hunc fore tutum.
Tu quoque si mingas, apte servabis urethras.

(1) SALERNIA, *Regimen sanitatis*.

Et encore... *liquor unus* ? mais on sait qu'il faut se défier des antiseptiques chez les glycosuriques. *Tu quoque si mingas* ? mais justement le contact de l'urine sucrée n'est pas recommandable. C'est encore le premier précepte qui serait le bon : *sit certa salus, sit nulla venus*. Sévère mais juste. Un jeune bachelier d'aujourd'hui traduirait sans doute un peu librement : « Si tu veux ne rien attraper, ne b... pas ». Mais notre éducation sexuelle est bien en retard, et ce ne sont pas encore là des sujets de baccalauréat.

P. S. — Signalons divers travaux tout récents dont la publication en France est postérieure à la rédaction de cet article :

1. Au Congrès de dermatologie de Copenhague, le métabolisme carbo-hydraté de la peau a fait l'objet de plusieurs communications intéressantes : Rost, de Fribourg-en-Brisgau ; Dunald Pillsbury, de l'Université de Pensylvanie ; Hermans et Hogerzeil, de Rotterdam ; Moncorps, de Munich. On en trouvera l'analyse dans le numéro de janvier des *Annales de dermatologie*.

2. Un éminent dermatologiste italien, Gianfranco Chiale, dans un travail sur la gangrène diabétique, insiste sur un point important : *l'emmagasinement du sucre dans la peau*. Chez les sujets à nutrition ralentie, le sucre peut s'accumuler dans la peau, et cette « glycocytie » peut *précéder* la glycémie et la glycosurie ; elle peut aussi leur *survivre*, quand le traitement les a fait disparaître. Cette augmentation du sucre cutané a pour conséquence directe une diminution de la résistance cellulaire et tissurale, et pour conséquence indirecte l'apparition des lésions cutanées connues sous le nom de diabétides. Ainsi, une balanite peut être, non pas seulement le premier symptôme clinique révélateur d'un diabète latent, mais le signe *précurseur* d'un diabète en puissance que les signes de laboratoire eux-mêmes ne peuvent encore déceler (G. Chiale, A proposito di un caso di gangrena diabetica. *Gior. Italiano di Dermatologia e Sifilologia*, octobre 1930, p. 1624).

DYSTROPHIES VULVAIRES HÉRÉDO-SYPHILITIQUES

PAR

G. MILIAN

Médecin de l'hôpital Saint-Louis.

La syphilis héréditaire crée de multiples dystrophies chez ceux qu'elle touche. Le nombre déjà connu de celles-ci est considérable. Pourtant il en reste encore à décrire. Ainsi dans les appareils ou organes des hérédo-syphilitiques peu visités par le médecin, tels la vulve.

On peut dire que tous les organes de forme compliquée sont fatalement le siège de dystrophies hérédo-syphilitiques. Partout où il y a des replis, des soudures, le tréponème du fœtus s'arrête et colonise, comme il s'arrête et colonise aux commissures, aux sillons, au pourtour des orifices dans la syphilis acquise. C'est ainsi qu'à la face, il fait la soudure des lobules de l'oreille, l'œil bridé, la déviation de la cloison, chez le syphilitique héréditaire, comme il fait les plaques muqueuses des commissures labiales, des sillons naso-géniens dans la syphylis acquise.

La vulve, avec ses multiples replis, présente des difficultés de fabrication plus grandes encore que celles du visage. Aussi devait-on y rencontrer des malformations encore plus caractéristiques et plus accentuées. C'est ainsi que nous avons eu l'attention attirée chez les hérédo-syphilitiques par l'*allongement des petites lèvres* que beaucoup d'auteurs rattachent sans preuves aux pratiques de l'onanisme, — par l'*absence des petites lèvres*, — par l'*absence des grandes lèvres*, etc.

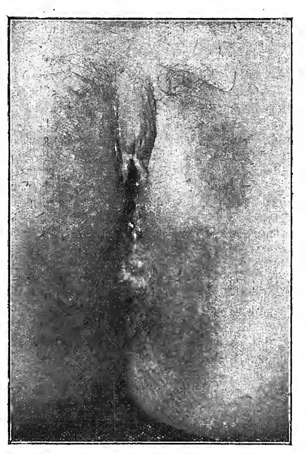
Ce sont deux observations de ce genre que nous rapportons ici, malformations qui, constatées chez un sujet, doivent immédiatement orienter les idées vers l'existence d'une hérédo-syphilis, tant nous avons retrouvé celle-ci avec constance à l'occasion de leur constatation.

OBSERVATION I. — **Agénésie vulvaire et hérédo-syphilis.** — La nommée P... Agnès, âgée de vingt-cinq ans, entre le 17 février 1930 dans mon service de l'hôpital Saint-Louis, salle Henri IV, lit n° 2, pour une éruption vulvaire datant de quatre à cinq jours et pour laquelle elle a déjà été hospitalisée deux mois auparavant.

Il s'agit d'herpès très confluent avec érosions multiples et engorgement ganglionnaire inguinal bilatéral.

Mais ce qui frappe à l'examen génital, c'est l'absence complète de grandes et de petites lèvres : la peau des cuisses et de l'abdomen se continue d'une manière insensible avec l'orifice vulvaire d'une part et l'orifice anal d'autre part. L'orifice vulvaire est de petites dimensions, proportionné à la taille de l'individu ; le clitoris est normal, peut-être un peu gros et recouvert d'un capuchon, sans le moindre relief ni sillon; les poils du pubis sont inexistants; on trouve seulement quelques longs poils distribués sur une ligne courbe antéro-postérieure à concavité interne siégeant à peu près à l'emplacement possible de la partie interne de la grande lèvre. En un mot, la vulve est pour ainsi dire inexistante.

Cette malade est d'ailleurs une infantile, elle pèse seulement 35 kilogrammes, elle est de petite taille et les autres caractères sexuels secondaires sont absents : elle n'a pas de poils axillaires, les seins n'existent pas, on trouve seulement un mamelon à droite et à gauche de la ligne médiane. Mais il se mélange à cet état d'infantilisme un certain nombre de symptômes de sénilité précoce; la figure est d'aspect sénile, réduite un peu partout,



Dystrophie vulvaire (fig. 1).

surtout au cou. La peau a subi la transformation citréine à la base du nez et sur la tête des soureils (coloration jaune de la peau avec exagération des orifices pilo-sébacés et flaccidité de la peau qui est molle et douce au toucher. Il existe sur les joues quelques plaques rouges comme en ont les myxœdémateux.

Fait intéressant à signaler, cette jeune femme n'a jamais été réglée et bien qu'ayant des rapports sexuels, n'a jamais été enceinte. Il s'agit, en un mot, d'un infantilisme qu'on peut appeler sénile et dont un grand nombre de symptômes semblent en rapport avec l'absence ou l'atrophie des ovaires, puisqu'il n'y a pas de règles.

Il est cependant difficile de penser que l'absence de développement des petites et des grandes lèvres soit en rapport avec une altération ovarienne. Il est plus logique de penser qu'il s'agit d'une malformation congénitale analogue à celles qu'on observe dans l'hérédo-syphilis.

P... ne présente cependant pas de nombreux stigmates (quoique la peau citréine soit à notre avis un stigmate certain de syphilis), ses dents sont pour ainsi dire normales ; elle manque seulement d'appendice xiphoïde et on thorax est élargi dans le sens antéro-postérieur. Par ailleurs, le système nerveux est normal, et les réflexes rotuliens, achilléens, lumineux, olécraniens et radiaux sont normaux. Il n'y a ni sucre ni albumine dans les urines.

Les antécédents héréditaires ne nous renseignent pas beaucoup sur l'étiologie possible de cette malformation ; le père est mort à soixante-deux ans de bronchite, sa mère a cinquante-quatre ans et est bien portante, elle a eu cinq frères et sœurs, tous bien portants à son dire.

La réaction de Wassermann a été négative chez cette femme à la date du 19 février ; une réactivation a été tentée ce même jour.

Une injection intraveineuse de 30 centigrammes de 914, faite le 19 février, a été suivie de trois examens du sang aux dates des 24 février, 3 mars et 10 mars.

Ces trois réactions ont été également négatives.

OBS. II. — **Agénésie vulvaire partielle et hérédo-syphilis.** — La nommée Dam... Jeanne, âgée de vingt-six ans, entre dans mon service de l'hôpital Saint-Louis, salle Henri IV, lit n° 3, pour une dyshidrose infectée datant de quelques jours et de laquelle, d'ailleurs, elle fut assez rapidement guérie. Mais ce que nous voulons relater ici c'est une malformation vulvaire qui nous paraît en rapport avec l'hérédité spécifique. Les grandes lèvres sont pour ainsi dire inexistantes, se manifestant seulement par l'existence d'un léger relief à leur siège habituel : les poils en sont pauvres, ainsi d'ailleurs qu'au pubis où il y a seulement un petit toupet de poils longs et très clairsemés. Mais, par contre, la petite lèvre gauche est totalement absente et il n'existe de la petite lèvre droite qu'une petite portion à la partie tout antérieure qui se continue avec le capuchon du clitoris.

Il n'existe pas de poils aux aisselles, les seins sont à peine marqués et les mamelons sont à peine saillants.

Elle a une taille de 1m,66 et pèse 54 kilogrammes.

La malformation vulvaire fait donc partie d'un ensemble d'absence de caractères sexuels secondaires.

Il faut noter d'ailleurs que la malade n'a jamais été réglée, et elle a été opérée d'un kyste dermoïde de l'ovaire à l'âge de cinq ans. La syphilis héréditaire est ici certainement en cause.

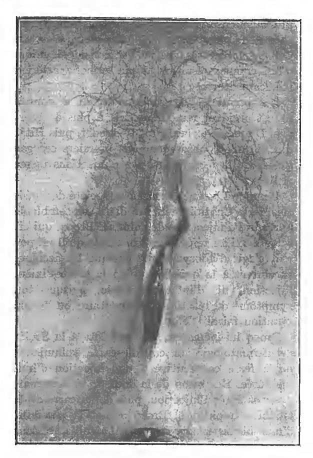
La patiente eu a quelques stigmates dystrophiques : elle a le nez écrasé et élargi à la base, les lobules des oreilles sont soudés. Les dents du haut sont tombées entre l'âge de douze et de dix-huit ans ; les incisives inférieures sont grandes et très mal implantées et se déchaussent depuis un an, elle n'a pas d'appendice xiphoïde ; mais, outre ces malformations, elle présente ou a présenté des signes de syphilis en activité. Elle a probablement un léger rétrécissement mitral, car on trouve à la pointe un souffle présystolique ; le deuxième bruit est claqué, et il existe un claquement d'ouverture de la mitrale médicale.

Il y a deux ans, elle a fait un séjour de six mois à Hendaye à l'occasion d'une « congestion cérébrale » qui s'est accompagnée d'une hémiplégie droite avec aphasie. Actuellement encore, elle présente des douleurs osseuses des tibias qui existent depuis l'âge de sept ans et qui sont encore actuellement douloureux à la pression, et même empâtés.

La réaction de Wassermann est cependant négative à la date du 31 mars et à celle du 10 avril.

Les antécédents de la malade ne sont pas très intéressants : elle a eu la rougeole, la coqueluche, la fièvre typhoïde. Son père, souvent malade, a été ajourné pour fait blesse de constitution, aurait eu une pleurésie il y a vingt ans et des crises douloureuses gastriques pendant la guerre. La mère, bien portante avant son mariage, a été souvent malade ; elle a eu successivement une pleurésie, une phlébite des jambes après l'accouchement, et on a dû lui faire, il y a quelques années, une hystérectomie totale pour une tumeur.

Cette femme n'a jamais eu de fausse couche, elle a eu deux autres enfants : un fils mort accidentellement, et



Dystrophie vulvaire (fig. 2).

une fille morte à l'âge de cinq ans de broncho-pneumonie. Si dans le cas précédent de l'observation I l'hérédo-syphilis ne peut être absolument démontrée, ici, elle est certaine du fait des lésions de syphilis actives dont nous avons parlé au cours de cette observation (périostite tibiale). Soulignons le kyste dermoïde ovarien, variété de malformation qui, dès lors, nous paraît pouvoir être mis, là où ailleurs, sur le compte de la syphilis et qui nous démontre l'altération ovarienne, cause de l'absence de règles et de l'infantilisme général.

EMBOLIES ARTÉRIELLES FESSIÈRES DU BISMUTH ET AUTRES MÉDICAMENTS

PAR

M. BABALIAN

Aussitôt après une injection médicamenteuse intramusculaire on observe parfois, dans la zone même de la piqûre, une douleur très vive, suivie plus ou moins rapidement de tuméfaction, d'exanthème, de phlyctènes, et parfois même d'escarre. Cet ensemble très spécial est considéré aujourd'hui comme résultant d'une embolie artérielle médicamenteuse.

Les premières descriptions qu'on a données de cet accident remontent déjà à plus de trente ans. D'après Nicolau, c'est Welander, puis Hildes qui, en 1898, observèrent les premiers ces gangrènes de la fesse à la suite d'injections mercurielles.

En 1899 Lesser présenta à la Société des médecins de la Charité de Berlin deux cas semblables à la suite d'injections de sublimé. Brocq, qui cite cette dernière référence, fait valoir qu'il ne pouvait s'agir d'idiosyncrasie, puisque les accidents survinrent à la quinzième et à la trente-sixième injection, ni d'infection locale, puisque tout symptôme de réaction inflammatoire ou de suppuration faisait défaut.

Brocq lui-même en 1901 présente à la Société de dermatologie un cas d'escarre volumineuse de la fesse consécutive à une injection d'huile biiodurée. En raison de la douleur vive ressentie aussitôt après l'injection, puis de l'escarre et des troubles trophiques, Brocq admet la possibilité d'une blessure nerveuse par l'aiguille, blessure amenant des altérations vaso-motrices et trophiques. Barthélemy, qui prend part à la discussion, plaide au contraire en faveur d'une déchirure de l'artère par l'aiguille.

En 1906, Nicolsky présente à la Société de dermatologie un cas de gangrène profonde de la fesse à la suite d'injections mercurielles ; il émet à ce propos l'hypothèse suivant laquelle le médit cament a été injecté accidentellement dans la lumière d'une artère et a provoqué par irritation une inflammation intense de l'endothélium, suivie de thrombose, puis de gangrène des tissus nourris par l'artère intéressée. Cette importante communication passa inaperçue de la plupart des auteurs, et en particulier de Mayer en 1919, de Saphier en 1921, d'Oppenheim en 1923, lesquels publient des observations de cas semblables à celui de Brocq, survenus après injections de sels mercuriels.

Cependant, en 1920, Milian relate deux cas d'escarres de la fesse, survenus après injections, l'un de benzoate de mercure, l'autre d'huile camphrée. Après avoir rejeté l'hypothèse d'une déchirure d'artère parce qu'« on n'observe pas d'anévrysme diffus en pareil cas », cet auteur pense à une embolie artérielle médicamenteuse en raison, en particulier, de l'apparition immédiate des phénomènes violemment douloureux qui produiront l'escarre.

En 1924, dans la clinique de Jadassohn, Freudenthal fait faire un grand pas à la question. Etudiant des cas de gangrène de la fesse après injections de bismogénol, il parvient le premier à mettre en évidence, par biopsie, l'existence d'embolies artérielles médicamenteuses. Il adopte pour ce syndrome l'appellation d' « exanthème embolique local par bismogénol », puis le terme plus général de *embolia cutis medicamentosa* (*exanthematica, bullosa, gangrænosa*).

La théorie de l'injection médicamenteuse intra-artérielle de Nicolsky et Freudenthal trouve, dans la suite, sa confirmation dans les belles recherches expérimentales et histologiques de Kogevnikoff (1925) et de Nicolau (1925), dans les expériences d'Olessof (1927), dans les études histologiques de J.-A. Gammel (1927), et de Martins de Castro (1929). Sans attendre ces derniers travaux, les études cliniques sur la question se multiplient. Signalons, parmi les plus importantes, celles de Nicolau (1925), Barthélemy (1925), Jeanselme (1926), Sézary (1926) qui la plupart envisagent des cas occasionnés par des injections de sels insolubles de bismuth ; et il y a un an il avait déjà été publié — au dire de Lomholt — une cinquantaine de cas semblables.

Depuis lors, la littérature médicale s'est encore enrichie, et à la seule Société française de dermatologie il a été présenté en un an 12 nouveaux cas, tant à Paris qu'aux réunions de Strasbourg. Si ces dernières communications n'apportent pas de modifications sensibles aux idées cliniques et pathogéniques de Nicolsky, Freudenthal et Nicolau, elles montrent au moins l'importance, jusqu'alors seulement soupçonnée, des sels solubles dans l'apparition de ce syndrome ; elles portent en effet presque toutes sur des cas d'injections de bismuth oléo-soluble, lequel est d'un emploi relativement récent. Auparavant tous les sels insolubles de bismuth avaient déjà été incriminés, puisque les nombreuses observations publiées mentionnent : le bismogénol (Freudenthal), lequel est une combinaison insoluble de bismuth

et d'acide oxybenzoïque, l'oxyiodogallate de bismuth (Nicolau), l'hydroxyde de bismuth, les carbonates de bismuth, l'iodobismuthate de quinine. Avant l'emploi des sels de bismuth, on avait déjà signalé ces accidents avec les sels de mercure suivants : l'huile biiodurée (Brocq), le sublimé (Hildes, Lesser), le benzoate (Nicolsky, Milian, Sainz de Aja), le succinimidate (Saphier), le salicylate (Oppenheim, Nicolau, Nardi), le cyanure (Payenneville).

On les aurait également observés avec l'arsénobenzol injecté accidentellement dans une artère (Bory).

Les médicaments antisyphilitiques sont à peu près les seuls incriminés dans ces manifestation-d'embolie artérielle, le traitement antisyphilis tique entraînant à l'heure actuelle un nombre considérable d'injections intramusculaires. Mais il semble bien qu'il n'existe pas de substances médicamenteuses, solubles ou insolubles, qui ne soient susceptibles de les déclencher. D'ailleurs on a déjà signalé l'huile camphrée (Milian), les préparations iodées ou valérianiques (Nardi, cité par Freudenthal) (1). Enfin, Kogevnikoff a obtenu des nécroses sur l'animal après injections intra-artérielles de lugol, de phénol à 1 p. 100 ou encore d'émulsion de talc.

L'embolie artérielle médicamenteuse serait plus fréquente chez l'homme que chez la femme (Freudenthal). Malgré le nombre des observations publiées, elle reste un accident rare, puisque sur 12 000 injections intramusculaires pratiquées au Dispensaire de prophylaxie antivénérienne de Bordeaux, Petges et Joulia n'en relèvent que deux cas.

***

Il s'agit le plus souvent — comme le fait remarquer M. Milian — de malades ayant déjà reçu un grand nombre d'injections intramusculaires. Du fait de ces injections répétées il se crée des foyers de myosite et de sclérose péri-artérielle avec vascularisation intense des tissus ; à la longue il arrive de plus en plus fréquemment, au moment de la piqûre, que l'opérateur sente comme une résistance au-devant de l'aiguille et « que l'aiguille donne un peu de sang lorsqu'on fait l'aspiration préalable» (Pautrier). Cet incident se produit d'autant plus facilement que la sclérose péri-artérielle « fixe l'artère et l'empêche de fuir devant l'aiguille comme font les artères normales en tissus sains » (Milian).

Dans d'autres cas l'emplacement de la piqûre a été mal choisi et le produit injecté dans la partie externe de la fesse par exemple, là où il y a beaucoup de vaisseaux artériels émanant de la fessière et se distribuant à la peau, comme l'a montré M. Milian.

Dans d'autres cas enfin, l'opérateur a pu négliger de faire une aspiration préalable à l'injection pour s'assurer que du sang ne reflue pas dans la seringue et que par conséquent l'aiguille n'a pas cathétérisé de vaisseaux.

Mais dans la plupart des cas observés l'injection a été correctement faite à la partie supéro-externe de la fesse.

Parfois le malade ressent une petite douleur au moment même de la piqûre. Mais le symptôme capital est la douleur qui suit l'injection. Dans les cas les plus typiques celle-ci éclate aussitôt après l'injection, parfois même pendant l'injection. Cependant le plus souvent la douleur est un peu plus tardive ; l'injection est déjà terminée, le malade a quitté son médecin, il s'est déjà écoulé quelques minutes, parfois même plus d'une heure lorsqu'apparaît la douleur. Celle-ci est souvent impressionnante par sa soudaineté et sa violence, pouvant parfois entraîner un état syncopal ; elle siège dans la fesse et s'irradie dans le membre inférieur. Comparable à une pesanteur, à une crampe, ou à une brûlure, elle est en général continue, causant de l'insomnie, malgré la morphine. Dans d'autres cas elle est lancinante ; elle a pu même prendre le caractère de douleurs fulgurantes chez un tabétique observé par M. Sézary, avec cette différence cependant que les douleurs avaient ici un siège fixe, débutant dans la fesse piquée et irradiant dans la cuisse du même côté.

Elle est réveillée par la pression dans la zone de l'injection, et exaspérée par la marche. Aussi le malade s'arrête, puis, reprenant sa marche, il ressent une recrudescence de la douleur. Finalement il s'immobilise tout à fait, et parfois se couche sur le ventre, seule position dans laquelle il trouve quelque soulagement.

Le plus souvent cependant la douleur n'atteint pas cette intensité ; tout se borne à une sensation de pesanteur que la marche accuse. Aussi est-il rare qu'un médecin soit appelé auprès du malade peu après le début de l'accident. Lorsque cette éventualité s'est produite, on a pu constater localement de la pâleur des téguments et il semble à Freudenthal que le début des fortes douleurs coïncide avec cette ischémie locale. Peu

(1) On peut rapprocher de ces embolies médicamenteuses *in situ* certaines embolies artérielles à distance observées à la suite d'injections de paraffine faites dans un but esthétique.

après la fesse devient gonflée et rouge ; au bout de quelques heures, elle présente une tuméfaction en masse avec parfois aspect phlegmoneux et élévation de la température locale, tandis que la cuisse du même côté peut devenir le siège de fourmillements et d'un léger abaissement de la température locale (Louste).

Dans la zone de la piqûre se constitue une éruption qui dans quelques cas pourrait apparaître aussitôt après l'injection (cas de Nardi, cité par Freudenthal). Cette éruption se présente sous quatre aspects différents suivant la classification proposée par Barthélemy au Congrès des dermatologistes de Bruxelles en 1926.

I. **Exanthème embolique local** de Freudenthal.

Sur la fesse plus ou moins tuméfiée apparaissent quelques heures après l'injection des stries de 1 à 3 millimètres de large ; de coloration rouge violacé ou pourpre, elles sont dans quelques cas de teinte bleu-gris, avec une bordure rouge plus accusée. Elles sont disposées en marbrures ou en arborescences en feuille de fougère, et forment entre elles un réseau dans les mailles duquel se voient des intervalles de peau saine de formes arrondies, ou losangiques plus ou moins régulières. Cet exanthème réticulé est très dense à sa partie centrale, où il finit par former une tache ecchymotique de forme irrégulière, frangée sur ses bords. Il recouvre toute la fesse et peut même descendre sur la cuisse en formant des mailles de plus en plus lâches.

Sur toute l'étendue de la peau on peut de plus voir de petits points hémorragiques, en partie folliculaires, de la dimension d'une tête d'épingle.

Enfin il existe parfois une réaction urticarienne périphérique avec papules œdémateuses et prurit (Barthélemy).

Cette forme est en général bénigne ; sa guérison peut se faire en trois à sept jours sans autres incidents.

II. **Placard ecchymotique et phlycténulaire (type Jeanselme)**. — L'exanthème est ici formé d'une zone centrale qui, d'abord blanc-ivoire avec reflets livides, prend dans la suite une teinte bleu-livide. La zone périphérique présente l'aspect d'un « réseau festonné et très serré d'arborisations bleuâtres ecchymotiques » (Jeanselme) ; ce réseau est d'abord de teinte purpurique, puis se violace dans la suite. La peau se recouvre alors de soulèvements phlycténulaires « analogues à ceux causés par l'application de teinture d'iode » et d'où l'on peut retirer un peu de liquide citrin.

L'affection dure une à deux semaines.

III. **Dermite livédoïde et gangreneuse de Nicolau.** — Quelques heures après le début des douleurs et de l'ischémie des téguments, la zone de l'injection se tuméfie et prend une coloration rouge blafarde. Puis elle se recouvre par places de marbrures violacées, lesquelles, selon la comparaison de Nicolau, prennent l'aspect d'un livedo, mais s'en différencient par la moindre régularité du dessin ainsi que par leur persistance à la vitro-pression.

Dès le lendemain, sur ce fond livédoïde, apparaissent des plaques rouge-rubis, irrégulières, à contours nets mais prolongés par places par des franges plus estompées. Autour des plaques on peut voir un semis de petits points purpuriques comme nous en avons déjà rencontré dans les formes précédentes.

Il existe dans cette forme des troubles de la sensibilité ; simple hypoesthésie à la périphérie, c'est, dans la zone centrale, une anesthésie d'autant plus accusée que la lésion se fonce davantage.

Ultérieurement cette zone centrale donne naissance sur toute sa surface à une plaque noire, sèche, dure, qui dessine à sa périphérie un sillon d'élimination, puis se détache d'abord en bordure, et tombe en deux à cinq semaines, laissant derrière elle une vaste perte de substance.

Parfois l'escarre apparaît en plusieurs points. C'est ainsi que Payenneville et Castagnol ont vu de petits placards escarrotiques se former de place en place sur la fesse, la cuisse, le scrotum et le fourreau de la verge. De son côté Gammel, dans un cas d'injection à la partie inféro-interne de la fesse, a vu des ulcérations nécrotiques superficielles apparaître dans la vessie, le vagin et le rectum. Cette dernière observation rentre plutôt dans le cadre des nécroses profondes qu'il nous reste à étudier.

IV. **Gangrène profonde (type Barthélemy).** — L'escarre ici atteint l'hypoderme. Le sillon d'élimination est très marqué. L'élimination est très lente et se fait en plus d'un mois.

La gangrène peut même gagner les muscles de la fesse, comme dans le cas d'Olessof (cité par Gammel) survenu après une injection de sublimé, ou celui de Gougerot et J. Quénu après injection d'hydroxyde de bismuth. Mais à lire cette dernière observation on a l'impression qu'il s'est agi d'une forme mixte, compliquée d'un abcès bismuthique, car la nécrose est apparue un mois après l'injection et sur la tranche d'excision de la tumeur on a trouvé des infiltrats blancs à reflets métalliques de bismuth.

***

Dans ces formes avec gangrène profonde, l'état général est naturellement très atteint. Mais même dans les formes plus bénignes il peut être touché.

Dès le début de l'accident, la fièvre peut apparaître, évoluant entre 38° et 39° pendant quatre à six jours. Cet état peut se compliquer de céphalée, d'agitation, d'anorexie.

Freudenthal insiste sur la possibilité d'une oligurie avec albuminurie légère et sédiment urinaire riche en leucocytes et en cellules épithéliales, mais sans cylindres.

Enfin, on a pu rencontrer un certain degré d'agranulocytose (Nægeli), ou au contraire une hyperleucocytose avec polynucléose légère (Gammel).

Mais en général ces troubles sont à peine marqués ou font défaut ; l'éruption elle-même peut être minime et il est vraisemblable que beaucoup de cas légers ne sont pas reconnus. Tout se borne peut-être à une tuméfaction douloureuse attribuée à tort à une réaction de résorption du médicament. Ces formes ébauchées — si elles existent — ne pourront guère être que soupçonnées et elles ne seront rattachées à leur véritable cause que par l'examen histologique.

***

En effet, dans ces accidents survenus après injections intramusculaires de sels insolubles de bismuth, Freudenthal et Nicolau sont parvenus à mettre en évidence l'existence de petits *emboli* intra-artériels. Ces masses embolisantes sont localisées aux artères de l'hypoderme et surtout du derme ; elles s'arrêtent immédiatement au-dessous du plexus sous-papillaire, les derniers ramuscules de l'artère restant perméables. Un de leurs sièges de prédilection, d'après Freudenthal, est le réseau capillaire qui entoure les glandes sébacées et sudoripares. Ces masses résultent de l'intrication de plusieurs petits cristaux de bismuth. Elles sont mises facilement en évidence par le réactif de Léger ou la coloration de Unna-Pappenheim et apparaissent rondes, ovales ou boudinées, pouvant prendre à la bifurcation des vaisseaux la forme d'une balle allongée. Le contact entre l'embolus et le vaisseau n'est jamais intime, d'après Martins de Castro ; ils sont séparés l'un de l'autre par un manchon de globules rouges. Ainsi il n'existerait jamais d'oblitération complète de l'artère.

Les artères embolisées ne présentent aucune lésion d'ordre inflammatoire. Tout se borne, d'après Nicolau, à une tuméfaction trouble de l'endothélium, et à une ondulation moins marquée de la couche élastique interne.

Les segments restés libres de l'artère embolisée présentent un degré plus ou moins marqué de contraction. Enfin les capillaires et les veines du « territoire vasculaire » de l'artère embolisée sont dilatés et gorgés de sang.

Les globules rouges qui bourrent l'artère embolisée et son territoire vasculaire sont susceptibles, d'après Nicolau, de s'hémolyser, remplissant la lumière vasculaire d'un véritable *infarctus hémoglobinique*. Cette hémoglobine peut diffuser dans les tissus environnants. C'est à la présence de cette hémoglobine que Nicolau attribue la coloration rouge vineux des téguments. Gammel de son côté retrouve bien l'existence de cette hémolyse, mais seulement sur les biopsies prélevées tardivement, soit douze jours après le début de l'affection, à une époque où les granulations bismuthiques sont à peu près disparues.

Signalons encore une atteinte plus ou moins marquée des glandes sudoripares et surtout des glandes sébacées, lesquelles présentent une désorganisation de leur structure avec formation d'abcès ; — une minime infiltration lymphocytaire du derme et du tissu cellulaire ; — enfin, au niveau de l'épiderme, la disparition des filaments d'union du corps muqueux de Malpighi et, au niveau de la plaque nécrotique, une phlycténisation siégeant juste au-dessus de la basale.

***

La question des embolies artérielles médicamenteuses soulève d'intéressants problèmes pathogéniques.

Admettons le médicament parvenu dans un vaisseau à la faveur de tout un concours de circonstances (mauvaise technique, sclérose périartérielle) dont nous avons déjà parlé.

A. — Envisageons d'abord le cas où le médicament injecté se trouve être un sel insoluble.

S'il est injecté dans une veine, l'embolus est transporté à distance et donne les accidents plus ou moins graves de l'embolie cardio-pulmonaire.

Si l'injection est poussée dans une artère — et c'est le cas qui nous intéresse — il se forme dans une artère profonde un embolus véhiculé jusque dans les artérioles de l'étage supérieur du derme.

La douleur dans ce cas est immédiate. L'obstruction de l'artère entraîne une stase sanguine dans les capillaires et les veines de son territoire vasculaire, car le sang veineux « privé de la *vis a*

tergo, reviendrait dans le territoire ischémié » (Nicolau). Cette stase s'étend aux réseaux anastomotiques qui relient entre eux les territoires vasculaires : d'où la forme en *livedo annularis* plus ou moins régulier de l'exanthème. Par ailleurs cette obstruction n'est pas forcément complète, grâce à la persistance, dit Nicolau, de la circulation collatérale de suppléance : aussi la zone de mortification est-elle le plus souvent restreinte et superficielle.

Une première difficulté se présente : pourquoi les particules de bismuth sont-elles arrêtées dans les artérioles? Nicolau pense que c'est en raison de leur volume. Or, d'après Broch, les particules les plus grosses de bismuth insoluble représentent un cinquième du diamètre d'une hématie.

Dans le torrent circulatoire ces particules bismuthiques se groupent en petites masses. Ces masses embolisantes, nous l'avons vu, n'amènent pas une oblitération complète de l'artère. Quelle est donc la cause de l'arrêt circulatoire et de la stase dans les capillaires dépendant de l'artère embolisée?

Enfin, dans les cas où le médicament ne paraît pas avoir été injecté directement dans la lumière de l'artère, comment peut-il se retrouver dans le torrent circulatoire? Freudenthal pense que dans ce cas le médicament a été déposé au voisinage immédiat de l'artère, ou mieux dans la paroi même de l'artère ; et il admet, avec réserve d'ailleurs, que ce dépôt intrapariétal finit par ulcérer jusqu'à l'intima de l'artère. Il est difficile cependant d'imaginer un processus de nécrose ulcéreuse se produisant en quelques minutes.

B. — La question se complique dans le cas d'embolies artérielles par médicament soluble.

On peut admettre que le produit soluble se précipite dans l'économie. Ainsi Mlle Mouneyrat a retrouvé à l'autopsie de lapins de légers dépôts de bismuth après injections intramusculaires d'un sel soluble de bismuth. Mais on peut objecter que dans cette expérience la dose de bismuth injectée était très élevée, puisqu'elle s'élevait à la dose énorme de $0^{gr},17$ de bismuth métal par kilo. D'ailleurs, dans les embolies artérielles expérimentales par sels solubles, Kogevnikoff ni Nicolau ne retrouvent d'embolus médicamenteux par biopsie. De plus, on ne peut incriminer l'association d'un sel avec un excipient huileux, puisque les embolies peuvent se voir avec des sels en solution aqueuse.

Nicolsky et Nicolau invoquent ici une *endartérite caustique*. Le médicament injecté dans une artère provoque une irritation intense de l'endothélium qui se nécrose en formant une thrombose des artérioles. Cette irritation est d'autant plus marquée que le médicament — comme le fait remarquer Nicolau — est injecté près du bout périphérique de l'artère, en un point où la circulation est ralentie ; il n'y trouve plus une dilution suffisante dans le sang. La nécrose de l'endothélium peut être à ce point massive et étendue que les chances d'une circulation collatérale sont rendues plus précaires et l'escarre qui en résulte est plus étendue et plus massive que celle obtenue avec des sels insolubles.

Ces conclusions sont comparables à celles de Kogevnikoff, à cela près que de ses nombreuses expériences tant sur l'artère fémorale que sur l'artère auriculaire d'animaux Kogevnikoff conclut à une causticité plus grande des sels insolubles que des sels solubles. En particulier les sels solubles de mercure seraient d'autant plus irritants qu'ils se dissocieraient plus facilement.

C. — Obstruction avec les sels insolubles, artérite caustique avec les sels solubles, telle est en résumé la pathogénie proposée par Nicolsky, Freudenthal et Nicolau, théorie satisfaisante dans la majorité des cas et qui a le mérite d'apporter une explication simple et logique, à la condition cependant de ne pas s'en tenir à une théorie purement mécanique. Certes les filets nerveux péricapillaires doivent ici jouer un rôle. C'est à cette condition que l'on peut comprendre l'existence de réactions urticariennes dans certains cas, le réveil de douleurs fulgurantes de tabes dans d'autres, l'existence d'un arrêt circulatoire local où l'oblitération incomplète de l'artère embolisée est complétée par un spasme, enfin la douleur même de ce syndrome dont le maximum coïnciderait à la phase d'ischémie, c'est-à-dire de vasoconstriction. Il devient alors logique de conclure dans ce syndrome à un trouble vasculo-sympathique.

Une dernière remarque. Le médicament apporté par le courant sanguin serait susceptible, d'après Odermatt (cité par Freudenthal), de passer à travers l'endothélium vasculaire et de venir réagir sur les filets nerveux péricapillaires. Ne pourrait-on admettre, dans certains cas, un ordre inverse? Le médicament déposé au voisinage immédiat de l'artère vient d'abord irriter les filets sympathiques périartériels : d'où la douleur ; puis il parviendrait à s'insinuer jusque dans l'artère sans modifier sensiblement sa paroi. Cette théorie permettrait d'expliquer les cas d'embolie artérielle dans lesquels il ne semble pas qu'il y ait eu d'effraction de l'artère par l'aiguille.

***

Le diagnostic de cette affection paraît facile dans les cas typiques. La succession, après une injection intramusculaire, de la douleur, de l'ischémie, de la tuméfaction, puis de l'exanthème est assez caractéristique.

La douleur ne sera pas attribuée à la piqûre d'un nerf, dans laquelle la douleur se produit au moment même de la piqûre, précédant l'injection du médicament.

Elle sera facile à distinguer de la *douleur contusive*, laquelle apparaît tardivement et est surtout marquée le lendemain de l'injection.

La *douleur phlegmasique*, tenant à ce que le médicament a été déposé dans le tissu cellulaire sous-cutané ou sur une aponévrose, et s'accompagnant d'une tuméfaction de la fesse, est également tardive. On peut se demander cependant si certaines tuméfactions douloureuses et d'aspect phlegmoneux ne sont pas des formes frustes d'embolie artérielle.

L'*hématome* par déchirure vasculaire donne lieu également à une tuméfaction diffuse de la fesse, puis la peau prend une teinte violacée continue qui peut s'étendre suivant les lois de la pesanteur. Rapidement la tuméfaction s'atténue ou au contraire se localise sous la forme et la grosseur d'un œuf.

La tuméfaction de l'embolie artérielle médicamenteuse ne peut être confondue ni avec ces nodosités consécutives aux injections médicamenteuses et qui peuvent aboutir soit à la « fesse de bois », soit à l'abcès ; ni avec la tuméfaction souvent suivie d'escarre résultant de l'injection sous-cutanée accidentelle de substances irritantes telles que cyanure de mercure, 606 ou quinine.

Quant à l'injection intraveineuse accidentelle d'un médicament insoluble, il s'agit d'un tout autre tableau : toux violente, immédiate, parfois expectoration spumeuse sanguinolente, exceptionnellement signes d'embolie cardio-pulmonaire et d'intoxication.

***

Ces accidents d'embolie artérielle médicamenteuse sont-ils évitables?

Malgré de nombreuses observations publiées où aucune faute de technique n'est à relever, il semble qu'on puisse éviter ces accidents, ou tout au moins les rendre exceptionnels.

Tout d'abord le produit à injecter ne doit pas être trop abondant, 3 centicubes au plus. L'agent actif doit être finement homogène.

Si la fesse a déjà reçu des injections répétées de produits divers, il faut éviter d'injecter dans les infiltrations antérieures, puisque, à leur niveau, comme nous l'avons déjà dit, la sclérose périartérielle fixe l'artère en l'empêchant de fuir devant l'aiguille, et que la vascularisation abondante augmente les risques d'atteinte d'une artère.

Il ne faut pas continuer l'injection si le malade accuse une douleur vive, anormale, qu'il n'accusait pas aux piqûres précédentes.

Enfin il ne faut commettre aucune faute de technique tant sur le choix de l'emplacement de l'injection que sur la manière de faire l'injection. Rappelons succinctement cette technique minutieusement fixée par M. Milian. Comme cet auteur l'a montré, il ne faut pas faire d'injections dans la zone externe de la fesse, car cette région est riche en vaisseaux artériels émanant de la fessière et se distribuant à la peau. La zone la meilleure pour les injections intramusculaires profondes reste la région supéro-externe de la fesse, en haut et en dehors d'une ligne unissant l'épine iliaque postéro-inférieure au trochanter. En cette zone l'injection sera faite en deux temps. D'abord on enfonce l'aiguille toute seule ; on attend quinze à trente secondes pour s'assurer que le sang ne reflue pas au pavillon de l'aiguille (cette attente sera d'autant plus probante que le calibre de l'aiguille sera plus gros). De plus, avant l'injection on fait avec la seringue une aspiration préalable. Toutes les précautions étant ainsi prises pour s'assurer que la pointe de l'aiguille n'a pas cathétérisé un vaisseau, on injecte ensuite lentement le médicament, « en dormant sur la seringue » comme disait Brocq.

Mais toutes ces précautions ne peuvent jamais nous mettre à l'abri d'une façon certaine de ces accidents, surtout de ceux qui surviennent lorsque l'injection a été faite, non dans la lumière d'une artère, mais seulement au voisinage de l'artère, contre sa paroi. Rappelons-nous que ces accidents demeurent malgré tout rares, qu'ils ne comportent pas de pronostic grave même dans les cas les plus sévères, et que nous n'avons pas le droit de priver les syphilitiques, dans la crainte des embolies artérielles médicamenteuses, des cures mercurielles et bismuthiques qui leur sont indispensables.

Bibliographie.

BARTHÉLEMY, *Bull. Soc. de derm. et syph.*, 1926, p. 372

Ann. des mal. vén., 1925, p. 570.

BROCH, Thèse Bordeaux, 1928.

BROCQ, Discussion BARTHÉLEMY, *Ann. derm. et syph.*, 1901, p. 347.

BURNIER, Discussion MILIAN, *Bull. Soc. derm. et syph.*, 13 février 1930.

FREUDENTHAL, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1924, p. 155 ; 1927, p. 730.

J.-A. GAMMEL, *Journal of Amer. med. Assoc.*, 26 mars 1927 ; *Arch. of derm. a. syph.*, août 1928.

GOUGEROT et JEAN QUÉNU, *Ann. des mal. vén.*, 1926, p. 741.

JEANSELME, GEORGES LÉVY et LÉON HUET, Discussion MILIAN, BARTHÉLEMY, GOUGEROT, *Bull. Soc. derm.*, 1926, p. 96.

JOULIA, *Bull. Soc. derm.*, 16 janvier 1930.

KOGEVNIKOFF, *Roussk Vestn. derm.*, t. V, nº 9, 1927 ; an. in *Ann. de derm. et syph.*, 1928, p. 228.

KROM, *Roussk Vestn. derm.*, janvier 1928 ; an. in *Ann. derm. et syph.*, 1928, p. 432.

LOMHOLT, *Derm. Wochens.*, t. XC, nº 8, 1930 ; an. in *Ann. derm. et syph.*, 1930, p. 252.

LOUSTE, CAHEN, VAUBAKSTAEL, *Bull. Soc. derm.*, 1927, p. 330.

MARTINS DE CASTRO, *Ann. derm. et syph.*, 1929, p. 161.

MILIAN, Technique thérapeutique médicale (Baillière, 1920).

Mlle J. MOUNEYRAT, Thèse Paris, 1931.

NICOLSKY, *Bull. Soc. derm. et syph.*, 1906, p. 75 ; 1927, p. 463.

SÉZARY, *Bull. Soc. derm. et syph.*, 1926, p. 488.

Réunions dermatologiques de Strasbourg : HUFSCHMITT, PETGES et JOULIA, FERNET, BARTHÉLEMY, PAYENNEVILLE et CASSAGNOL, NÆGELI, PAUTRIER (*Bull. Soc. derm. et syph.*, 1930, p. 1017 et p. 1065 et suivantes.

HISTOIRE INSTRUCTIVE D'UN VITILIGO

PAR

G. MILIAN

Je voyais le 5 juillet 1930 une femme de trente-six ans atteinte d'un vitiligo de la face, du cou, des mains, des avant-bras, des pieds et de l'abdomen développé dix-huit ans auparavant pendant une grossesse. Elle s'était déjà soignée auprès de divers médecins et spécialistes, sans aucun résultat, et ces lésions s'étendaient lentement. Elle présentait en outre un syndrome fruste de maladie de Basedow caractérisé surtout par un certain éclat du regard, le cou un peu gros, des bouffées de chaleur, de l'instabilité physique et morale, de l'insomnie et de la rapidité du pouls qui battait 100 à la minute. On ne trouvait chez cette femme aucun antécédent syphilitique ; le système nerveux était normal, à part les troubles basedowiens. Les pupilles réagissaient à la lumière, le cœur était normal et l'examen du sang pratiqué à ce jour était négatif.

Voilà donc une femme qui, à part son vitiligo, ne présentait aucun signe apparent de syphilis, et d'ailleurs, tous les médecins qu'elle avait consultés l'avaient dissuadée de penser à une semblable origine.

Néanmoins, convaincu comme je le suis de l'origine syphilitique du vitiligo, je voulus faire l'enquête familiale, et tout d'abord, je demandai à la maman de m'amener sa fille âgée de dix-huit ans aux fins d'examen. Or, chez cette jeune fille, Armande, on trouvait quelques stigmates d'hérédo-syphilis. Ses incisives supérieures étaient obliques en arrière et en bas, les lobules des oreilles étaient soudés, les réflexes rotuliens étaient diminués, les règles s'étaient établies un peu tard, à quatorze ans, mais étaient régulières. Signalons des saignements de nez fréquents, quelquefois tous les jours. Un examen du sang pratiqué chez cette jeune enfant nous donna une réaction de Bordet-Wassermann H7, réaction Desmoulières H2 moyennement positive. C'était la preuve de l'existence de la syphilis chez l'enfant et par suite chez la femme atteinte de vitiligo.

Deux mois après, il me fut donné de voir le père, vétérinaire dans une ville de province assez éloignée. Il nous apprit qu'en 1905, il avait eu une lésion phagédénique du gland qui avait été considérée non pas comme syphilitique, mais comme chancre mou et pour lequel, cependant, il prit sur conseil médical des pilules pendant un an et fit quelques piqûres d'huile grise par précaution. Je trouvai le prépuce détruit avec des cicatrices irrégulières, deux ganglions inguinaux du volume d'une noisette, et enfin, on pouvait constater l'absence du testicule gauche qui, nous raconte le malade, avait été expulsé des bourses par une suppuration (fongus du testicule).

Je lui fis un examen du sang, par Bordet-Wassermann et Desmoulières : la réaction de Bordet-Wassermann donnait H8, la réaction de Desmoulières était H6, donc faiblement positive.

Or, me dit cet homme, « j'ai consulté depuis des années les premiers dermatologistes de France au sujet du vitiligo de ma femme, ils m'ont dit que ma femme n'avait pas de syphilis et que, d'ailleurs, le vitiligo n'était pas de nature syphilitique. Je vois aujourd'hui leur erreur, puisque sur la simple vue de cette éruption chez ma femme, vous avez pensé qu'il existait de la syphilis dans sa famille, ce qui était vrai, et que ma fille de dix-huit ans est également touchée par cette maladie héréditaire. »

***

Voilà donc une histoire extrêmement instructive à plusieurs points de vue :

1° On trouve chez une femme un vitiligo des plus caractérisé, et chez celle-ci on ne trouve aucun signe de syphilis ni dans le passé ni dans le présent. La réaction de Bordet-Wassermann est négative, de même au Desmoulières. Il semblerait donc bien, si l'on est tenté à nier l'origine syphilitique du vitiligo, que ce cas soit favorable à cette négation et semblerait donner raison aux médecins qui nient l'origine syphilitique du vitiligo.

2° Ayant l'occasion deux mois plus tard de faire l'enquête familiale, je trouvai la fille de dix-huit ans de la malade avec quelques stigmates héréditaires, mais surtout une réaction de Wassermann moyennement positive. Enfin, plus tard, voyant le père, il nous avoue un chancre en 1905, qui fut soigné pendant un an par le mercure, quoique les médecins n'aient pas été très convaincus de la nature syphilitique de ce chancre, mais on voit, outre le reliquat, un fongus du testicule et l'on trouve une réaction sanguine faiblement positive à la réaction de Desmoulières.

3° Ce cas paraissait très favorable pour nier l'origine syphilitique du vitiligo, car la malade paraissait indemne de syphilis. C'est l'enquête familiale qui a prouvé le contraire, et il serait à désirer que les médecins, avant de nier l'origine syphilitique de ce syndrome, fassent une analyse minutieuse et complète de tous les membres de la famille, de façon à pousser une enquête dont le fruit peut être, comme ici, d'apporter la preuve de la syphilis chez la mère atteinte de ce vitiligo.

4° Il est certain que le traitement antisyphilitique institué chez cette femme enrayera l'évolution de ce vitiligo ; par contre, nous ne sommes pas sûrs de pouvoir modifier l'aspect objectif des lésions.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Traitement de la pneumonie par inhalation de gaz carbonique : lutte contre l'atélectasie.

Y. HENDERSON, H.-W. HAGGARD, P.-N. CORYLLEN, G.-L. BIRNBAUM et E.-M. RADLOFF (*Archives of internal medicine*, janvier 1930) se sont, pour le présent travail, inspirés des faits suivants : facilité d'apparition de la pneumonie peu de temps après la naissance, quand la distension des poumons n'est pas absolument complète ; — production de la pneumonie post-opératoire à la suite de l'*atélectasie pulmonaire* (massive, lobaire ou lobulaire), assez fréquemment consécutive aux opérations chirurgicales, et élimination du risque de pneumonie en empêchant ou faisant cesser cette atélectasie (ou mieux cette apneumatose) par l'*inhalation de gaz carbonique* ; — prévention également efficace de la pneumonie post-asphyxique par l'inhalation de 5 p. 100 de CO^2 mélangés à l'oxygène (traitement-type actuel de l'asphyxie par l'oxyde de carbone) ; — enfin blocage des voies aériennes pulmonaires (bronches et bronchioles) dans la pneumonie par des bouchons de sécrétion épaisse et visqueuse, qui constitue le facteur pathogénique spécifique de l'atélectasie et réalise les conditions d'une infection non drainée.

Les recherches effectuées sur le chien par Y. HENDERSON et ses collaborateurs les amènent à déclarer que l'atélectasie expérimentale consécutive au blocage d'une bronche cède rapidement — par redistension du poumon — à la respiration profonde déterminée par inhalation de CO^2 à dilution convenable. De même, la pneumonie résultant de l'insufflation d'une culture virulente de pneumocoques est généralement jugulée (avec redistension du poumon et guérison de l'animal) par inhalation de CO^2 en quantité suffisante pour provoquer une respiration profonde, poursuivie jusqu'à dégagement complet de la zone pneumonique à la radio.

Le succès de cette thérapeutique chez les pneumoniques dépend de la précocité avec laquelle l'inhalation de CO^2 sera instituée. Il semble que, si elle est pratiquée assez tôt, ses résultats dans la pneumonie médicale puissent être aussi efficaces que ceux déjà obtenus dans les pneumonies post-opératoire et post-asphyxique.

F.-P. MERKLEN.

Contribution à la connaissance de l'hyperinsulinisme.

M. SALVATORE (*Pathologica*, 15 août 1930) a étudié chez le chien les effets de la ligature des canaux pancréatiques. Chez un premier animal, après une hypoglycémie progressive, le taux glycémique remonta à la normale trois mois après l'intervention, la recherche des ferments pancréatiques dans le sang et dans les fèces montra qu'en réalité il persistait un certain degré de perméabilité des canaux pancréatiques. Chez le second chien au contraire, la même recherche montra une imperméabilité complète des canaux traduite par une disparition des diastases fécales et une augmentation des diastases sanguines ; chez cet animal, la glycémie, qui était de 1 p. 1 000 avant l'intervention, descendit progressivement jusqu'à atteindre 0,68 p. 1 000 au bout de trois mois, taux auquel elle se stabilisa ; en même temps on constatait une augmentation considérable du poids de l'animal et de sa voracité. Le chien fut sacrifié sept mois après l'opération ; on constata, outre un état de nutrition excellent

...nution du volume pancréatique; histologiquement existait une hyperplasie conjonctive notable avec infiltration parvicellulaire surtout péricanaliculaire, disparition par places des acini et hypertrophie des îlots de Langerhans. Une extraction des substances hypoglycémiantes fut pratiquée à partir de 30 centimètres cubes de sang de l'animal; l'injection de cet extrait au lapin détermina une hypoglycémie de 45 p. 100, alors que l'injection d'un extrait de sang de chien normal ne déterminait qu'une hypoglycémie de 25 p. 100. Cette expérience semble prouver que la ligature des canaux pancréatiques détermine chez le chien une hypertrophie des îlots de Langerhans et qu'on réalise ainsi un tableau d'hyperinsulinisme. JEAN LEREBOULLET.

Contribution à la nosographie du pneumothorax spontané.

On sait qu'à côté du pneumothorax spontané classique à début dramatique et à évolution grave, existe un pneumothorax latent qui n'est bien connu que depuis l'usage de la radiologie.

A. DE MARTINI (*Minerva medica*, 10 novembre 1930) rapporte 6 cas de pneumothorax dans lesquels l'évolution fut tout à fait latente, sans douleur ni dyspnée dans bien des cas. L'étiologie tuberculeuse existait dans plusieurs cas, mais non dans tous. Il s'agissait, dans la plupart des cas, de pneumothorax à faible épanchement gazeux; l'epanchement liquide manquait chez tous les malades; enfin la durée de l'affection fut toujours relativement très longue; le pneumothorax persistait encore de trois mois à quatre ans après son installation dans les 6 cas observés. L'auteur insiste sur la latence de l'épanchement gazeux et sur le caractère fruste des signes physiques; le signe du sou lui-même ne put être observé dans un certain nombre de cas. Les signes radiologiques eux-mêmes étaient parfois très atténués et dans plusieurs cas on ne pouvait pas voir le bord pulmonaire; c'est l'association d'une transparence exagérée, d'un balancement respiratoire du médiastin et d'un relief plus marqué de l'arbre vasculaire du côté opposé qui permettait alors le diagnostic. Après avoir discuté l'étiologie de ces pneumothorax spontanés et montré que la tuberculose n'est pas toujours en cause et que d'autres facteurs peuvent être pris en considération, l'auteur cherche à expliquer leur longue durée; un état particulier de la plèvre ne peut être invoqué, puisqu'il n'existait aucun signe de lésion pleurale; seule une perforation pulmonaire valvulaire à bords rigides et irrétractile peut, dit-il, être en cause; l'application de cette notion aux pneumothorax artificiels serait un argument en faveur de la fréquence des perforations pulmonaires bénignes, fréquence dont Bard s'est fait depuis longtemps le champion. Enfin l'influence favorable du pneumothorax spontané sur la lésion pulmonaire préexistante, malgré le faible degré de la rétraction pulmonaire, semble montrer que dans le pneumothorax artificiel les pressions élevées sont plus dangereuses qu'utiles et qu'il suffit d'obtenir le balancement médiastinal pour mettre le poumon au repos. JEAN LEREBOULLET.

Recherches expérimentales sur la pathogénie de l'éosinophilie.

Une rapide revue des affections cliniques les plus communes et des altérations histologiques où s'observe de l'éosinophilie a permis à F. PESCATORI (*Hæmatologica*, 1930, vol. XI, fasc. 6) de formuler l'hypothèse que tous les états pathologiques dans lesquels l'éosinophilie apparaît comme un élément essentiel sont caractérisés par un état asphyxique général ou local. Il a pu vérifier expérimentalement cette hypothèse en examinant la formule leucocytaire du sang de zones cutanées préalablement soumises à une compression anémiante; il a obtenu ainsi une éosinophilie de 4 à 9 p. 100 dans la demi-heure consécutive au rétablissement de la circulation locale normale. Dans une deuxième série d'expériences, l'asphyxie générale de cobayes et de lapins par injections de liquides dans la cavité trachéale a permis d'obtenir une très forte éosinophilie (12 à 30 p. 100) dans la première heure consécutive à l'injection; cette éosinophilie était à la fois sanguine et pulmonaire. Ces faits, auxquels on peut ajouter encore les cas d'éosinophilie consécutive à l'intoxication par l'oxyde de carbone, semblent donc appuyer l'hypothèse de l'origine asphyxique de l'éosinophilie; une telle origine serait, dit l'auteur, en mesure d'expliquer l'asthme bronchique et les accidents anaphylactiques en général; l'éosinophilie serait due (au moins en ce qui concerne l'éosinophilie par asphyxie générale) à une stimulation de l'action hématopoiétique médullaire par l'état asphyxique.

JEAN LEREBOULLET.

Myélose aleucémique éosinophile.

V. G. BARONE (*Hæmatologica*, 1930, vol. XI, fascicule 6) rapporte le cas d'un malade qui présentait d'importantes adénopathies, une grosse rate, un gros foie; l'examen hématologique montra chez lui une anémie à type secondaire avec nombre normal ou subnormal des globules blancs, mais importantes modifications de la formule leucocytaire: éosinophilie importante, présence de formes jeunes des globules rouges et blancs (myélocytes et métamyélocytes, myéloblastes et normoblastes); l'évolution fut progressive et assez lente; le malade présenta des douleurs osseuses et thoraco-abdominales, des signes de diathèse hémorragique et mourut dans la cachexie. L'autopsie montra une infiltration myéloïde des ganglions, du foie et de la rate. L'auteur insiste sur l'importance de l'éosinophilie qui atteignit 40 p. 100, dont 3 à 4 p. 100 de cellules jeunes (myélocytes et métamyélocytes); il pense qu'il s'agit d'une forme un peu particulière de myélose aleucémique.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant: J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL, IMPRIMERIE CRÉTÉ.

CHAIRE D'ANATOMIE MÉDICO-CHIRURGICALE

LEÇON D'OUVERTURE

PAR

le Pr Raymond GRÉGOIRE

Avant de rendre hommage aux maîtres qui ont fait de moi un chirurgien, permettez que je consacre mes premiers mots à la mémoire de ceux qui ont fait de moi un homme : à mon père et à ma mère qui nous ont tous élevés sous une seule maxime : « Ne mens jamais, ni aux autres, ni à toi-même. » Quelle belle formule d'éducation de la conscience !

Vous qui avez travaillé et peiné pour que vos enfants devinssent dignes de vous et vers qui a toujours été ma première pensée dans le bonheur et dans la peine, quelle serait votre joie aujourd'hui, si vous étiez ici !

Chers disparus, c'est à vous que je dédie ma première leçon de professeur.

Monsieur le Doyen, je me sens rassuré de vous savoir à côté de moi et de pouvoir m'appuyer sur l'autorité de l'homme chargé de conduire les destinées de cette grande Faculté dont nos prédécesseurs ont fait briller l'éclat à travers le monde et dont nous devons, si possible, étendre le renom. Pour ceux qui ont vu, dans les trous de Verdun, la calme décision du capitaine Balthazard commandant sa batterie, la destinée de notre Faculté est bien placée, car vous n'êtes pas de ceux qui craignent les responsabilités, et c'est avec une fierté légitime que je vous vois m'assister dans cette première manifestation publique de ma fonction... et je vous en dis toute ma gratitude.

Messieurs les Professeurs, vous m'avez admis dans votre conseil à une unanimité dont je sens tout le prix, et dont je tirerais vanité, si j'étais orgueilleux. Mais, si j'y trouve la récompense d'un travail soutenu et persévérant, j'y vois auss l'effet d'amitiés nombreuses et fidèles, et c'est ce qui m'inquiète, car il me faut maintenant démontrer que vous ne vous êtes pas trompés.

Dans l'ordre matériel des choses établies, il a été décidé par avance de ce que serait l'autorité pour qu'elle puisse être forte ; autrement chacun pourrait dire qu'il possède les mérites qui permettent de dominer. Les connaissances, la dignité morale n'y sont pas nécessaires. N'a-t-on pas vu, dans tous les temps et dans tous les pays, des conducteurs d'hommes qu'aucune étude spéciale n'avait préparés à diriger les autres et que leurs qualités morales ne recommandaient pas spécialement? Ils ne tiraient leur puissance que de la force qui l'avait établie.

Dans l'ordre des choses de l'esprit au contraire, la suprématie ne peut être établie par avance, pas plus qu'il n'est possible de l'imposer par la force. Elle appartient à celui qui a eu les meilleures idées, les pensées les plus nobles, les inspirations les plus élevées. Elle augmente au lieu de s'user, elle s'affirme à mesure que le temps passe, alors que l'autre s'épuise et disparaît avec les hommes et les gouvernements.

Le vêtement, l'hermine, l'or du couvre-chef n'établissent pas cette suprématie. Ils en donnent l'illusion, et c'est bien une des pires inquiétudes de ceux qui en sont ornés que de se demander s'ils en sont vraiment dignes.

Dans notre profession, il faut plus que du savoir. Au-dessus du matériel humain, sur lequel travaille le médecin, il y a l'homme. Peut-on négliger ses sentiments, ses frayeurs, ses pudeurs, sa dignité? Celui qui a été chargé de la haute mission de transmettre aux plus jeunes le patrimoine légué par ses prédécesseurs et de l'augmenter si possible, doit encore dégager et faire comprendre le côté moral qui fait de notre profession un véritable apostolat. Le cœur doit se mettre au service de la science.

Messieurs, en prenant possession de la chaire d'anatomie médico-chirurgicale, je succède dans cet enseignement au professeur Cunéo.

Depuis le commencement de mes études, je crois, je me suis trouvé dans son sillage, et j'ai pu apprécier la finesse de son esprit et l'étendue de son savoir. A cette époque, le concours de l'internat ne se préparait pas, comme aujourd'hui, par une sorte de bachottage servile et impersonnel. Il y avait deux ou trois conférences publiques, et c'était tout. Venait qui voulait. Celle de la Charité était la plus réputée, et vous ne vous en étonnerez pas quand je vous aurai dit le nom des conféreuciers, qui ont depuis largement justifié l'engouement des jeunes externes d'alors. Gosset, Léon Bernard, Cunéo s'étaient réunis pour traiter chaque semaine, chacun à leur tour, une question d'internat qui était un véritable cours. Ils étaient déjà des maîtres.

Dans le laboratoire de mon maître Poirier qui rédigeait alors son Traité d'anatomie, je retrouvais Cunéo. Il avait l'oreille et la confiance de notre maître, et quand il me chargeait de disséquer quelque muscle ou quelque nerf qui devait servir à la rédaction du traité, je me sentais plein de

fierté, et, avec mes quatre inscriptions, je me donnais l'illusion de collaborer à ce grand ouvrage.

La puissance de travail de Cunéo, dès cette époque, était considérable. Vous en pouvez juger facilement, du reste. Parcourez la table des matières du traité de Poirier, et vous y verrez le nombre et l'importance des articles signés par lui : les nerfs craniens, l'anatomie des vaisseaux et des ganglions lymphatiques, et vous ne saurez pas tout ce que, dans ce livre, il a écrit encore et qui s'est trouvé incorporé dans la rédaction de Poirier lui-même.

Plus tard, j'assistais, perdu dans la foule des étudiants, aux lumineuses leçons de ses cours d'agrégé. A l'entendre, exposée par lui, l'anatomie donnait l'impression d'une science des plus faciles à comprendre et à retenir. Il parlait avec clarté et beaucoup de finesse des choses qui nous avaient paru fort ennuyeuses à lire. Son léger accent toulonnais donnait à son discours un charme spécial et piquait les mots comme un tintement de clochettes.

En 1924, Cunéo prenait possession de la chaire qu'il vient de me céder. La désignation de cette chaire a bien souvent changé, et ces variations peuvent servir à démontrer que l'enseignement qu'elle comporte n'est pas stable et doit jalonner les diverses étapes des progrès de la chirurgie.

Au XVIIIe siècle, le professeur de chirurgie en français faisait un enseignement sur les diligations et pansements. En 1821, Sabatier devint le premier titulaire de la chaire dite de médecine opératoire. En 1823, le nom change à nouveau et devient : Chaire d'opérations et appareils, puis Chaire d'anatomie topographique et de médecine opératoire, et elle a depuis changé encore d'appellation.

Ne sentez-vous pas, comme moi, l'air ancien et vieillot que dégagent aujourd'hui ces désignations d'autrefois?

Diligations et pansements, cela rappelle le temps des carrosses, des chapeaux à trois cornes et des souliers à boucle ; comme opérations et appareils rappelle celui des diligences, des crinolines et des cravates à double tour. Cela évoque l'époque où le chirurgien opérait peu, non par manque de connaissances et d'adresse, mais parce que, ignorant les causes de l'infection, son bistouri était redoutable. Alors un atelier de menuiserie était annexé au service de chirurgie et le chef imaginait et construisait lui-même ses appareils de réduction et de contention.

Et puis, l'ère pasteurienne étant ouverte, il fallut adapter toute la chirurgie aux possibilités que ces découvertes faisaient envisager. Beaucoup était à faire dans la chirurgie des membres ; tout était à faire dans la chirurgie des viscères.

Remplacer le nom de diligations et pansements par celui de chaire d'opérations et appareils, c'était, en somme, marquer les étapes de la chirurgie et consacrer officiellement ses progrès.

Aujourd'hui, la technique, qui dans la jeunesse de nos maîtres était la principale préoccupation des chirurgiens, est fixée au moins pour un temps. La médecine opératoire avait une utilité immédiate. Elle ne peut plus prétendre aujourd'hui qu'au titre d'exercice d'entraînement, mais combien nécessaire, pour ceux qui se destinent à la chirurgie. On a été jusqu'à dire : « Voilà bien une occupation périmée ». Cependant les grands violonistes n'ont-ils pas d'abord appris à tenir leur archet et ne font-ils pas encore des gammes la veille d'un concert? Pourquoi les chirurgiens d'aujourd'hui ne prendraient-ils pas en exemple la façon de travailler de ces virtuoses?

La technique chirurgicale doit être fondée sur l'anatomie. Ces deux enseignements sont inséparables. Mais, d'un autre côté, la chirurgie ne peut, à l'heure actuelle, se passer des connaissances biologiques. Cunéo a bien compris, dès qu'il prit possession de cette chaire, que l'orientation vers les sciences biologiques rendait indispensable un enseignement de la chirurgie expérimentale. Une intervention doit être physiologique dans sa conception, anatomique dans son exécution.

C'est ainsi que, donnant pour base à l'étude de la technique les connaissances anatomiques et physiologiques, il a nommé sa chaire : Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.

Ainsi donc, depuis l'étude des bandages et des pansements jusqu'à celle de la chirurgie expérimentale, c'est toujours la même idée qui préside à cet enseignement, mais il fallait l'adapter peu à peu aux progrès que les acquisitions successives ont fait faire à la chirurgie.

« C'est imiter nos maîtres que de ne pas suivre leur exemple », avait dit un jour Albarran. Rien n'est plus exact, si l'on entend par là qu'en portant toujours plus loin et plus haut le flambeau qu'ils nous ont tranmis, ils nous ont fait découvrir des horizons qu'eux-mêmes n'auront pas connus.

Mon ami Cunéo me laisse en partant une idée nouvelle et un instrument tout neuf. Je lui dois et je me dois d'en tirer quelque chose.

Il est impossible de progresser avec fruit dans cette science d'observation qu'est la médecine, si l'on ne connaît pas tout d'abord le sujet que l'on observe ; autrement dit, les fondations, pour être

solides, doivent avoir pour assises l'anatomie du corps humain.

Mais, a-t-on dit à cela, nous sommes bien d'accord. L'anatomie, déchue de son ancienne grandeur, garde toute son importance pour ceux qui se destinent à la pratique chirurgicale. Le médecin qui palpe, percute, ausculte, n'en a guère besoin.

Je crois, messieurs, qu'il y a là une erreur grossière et qui naît d'un malentendu. Est-ce ne pas connaître Paris que de ne pas se souvenir du nom de toutes les rues qui conduisent d'un quartier à un autre ? Certainement non. Nous savons le chemin, nous ne savons plus le nom du chemin.

Est-ce que le praticien qui réduit une luxation, ponctionne un thorax, un abdomen ou un canal rachidien se rappelle le nom des muscles, des ligaments qu'il traverse et des os qu'il contourne? Peut-être pas. Mais il sait son chemin parce qu'il a appris autrefois à le connaître.

Mais il y a plus. L'anatomie est aussi nécessaire aux médecins qu'aux chirurgiens. Certains des plus beaux chapitres de l'anatomie humaine ont été écrits par les médecins eux-mêmes lorsque les anatomistes, envisageant les choses à leur point de vue spécial, ne leur donnaient pas satisfaction. Connaissez-vous une plus belle description de la région de Rolando que celle qu'a donnée Charcot? Connaissez-vous une anatomie et une embryologie du cerveau plus lumineuse que celle qu'a écrite Dejerine?

Mais, me direz-vous, ceci est une anatomie spéciale ! Non, non, c'est une anatomie adaptée à des connaissances spéciales.

Dans son *Traité d'anatomie médico-chirurgicale*, Richet écrivait en 1860 à propos du duodénum auquel il consacre tout juste huit lignes : « Ses courbures et ses rapports ne nous offrent aucun intérêt pratique. » Quelques années plus tard, ce sont deux médecins, Letulle et Nathan-Larrier, qui nous apprennent les premières notions les plus exactes sur le duodénum et l'ampoule de Vater. Chiray, qui a décrit récemment d'une façon si précise le siège, la forme, la mobilité, l'évacuation de la vésicule biliaire, n'est-il pas, lui aussi, un médecin? Et je pourrais multiplier encore les exemples.

Non, l'anatomie n'est pas faite seulement pour les chirurgiens. Chaque fois que la pathologie, externe ou interne, s'augmente d'acquisitions nouvelles, chaque fois que des moyens d'exploration nouveaux sont imaginés, il est indispensable de reprendre l'anatomie de l'organe. Et si les notions données par les anatomistes purs ne répondent pas aux besoins actuels, ce sont les chirurgiens ou les médecins eux-mêmes qui font cette anatomie. Consciemment ou inconsciemment, cette science est à la base des connaissances de tous ceux qui ont la noble ambition de soigner leurs semblables. Prétendre le contraire me paraît aussi naïf que de dire à un horloger : « Vous n'avez pas besoin de savoir comment est faite une montre pour la réparer. »

Dans une Faculté de médecine, il est indispensable d'enseigner convenablement l'anatomie pure.

Il est aussi nécessaire d'enseigner l'anatomie de métier.

La première est à la base. La seconde en est l'application dans un but déterminé. La première est abstraite ; elle est la science pour elle-même, elle peut s'élever jusqu'à la génétique et la métaphysique. La seconde est concrète, elle est utilitaire, elle ne vise pas au delà des applications pratiques.

Comme toutes les connaissances humaines, l'anatomie a grandement évolué au cours des siècles. Nous pourrions dire d'elle ce que, dans la préface de Cromwell, Victor Hugo disait de la littérature. Elle a passé par trois périodes : la première a été lyrique, la seconde épique, la troisième est devenue réaliste ou utilitaire.

A l'origine, tout était rêve, imagination, poésie même ; on n'avait pas alors des moyens précis d'étude. Le corps humain, dont Dieu avait fait le réceptacle de l'âme, restait sacré. « Tu es poussière et tu retourneras en poussière jusqu'au jugement dernier. » Défense d'approfondir, et d'ailleurs, si près encore des dogmes et des spéculations religieuses, le savant d'alors s'inquiète peu de savoir exactement comment est fait le cerveau, le cœur ou l'estomac. Il lui suffit d'imaginer que là siège l'âme, que de là viennent la chaleur ou les humeurs peccantes. Il ne cherche pas à savoir comment fonctionnent les muscles, comment l'homme s'assoit. Il est encore si près du Créateur que toutes ses idées se reportent vers lui. L'homme a un siège, pense-t-il, « *ut bene sedatus in divinitatem meditet* », afin que, bien assis, il puisse méditer sur la divinité. C'est tout ce qu'il lui importe de savoir.

La science est un rêve, une poésie : elle est lyrique.

La seconde période est celle des grandes découvertes. Maintenant on n'imagine plus, on veut voir et vérifier. Après avoir déduit l'anatomie de l'homme par comparaison avec celle des animaux, on peut enfin étudier le cadavre humain. Mais ce n'est pas sans difficultés, ni sans risque !

Le corps de l'homme devient une Allée des Rois où, tous les jours, on découvre quelque richesse nouvelle. C'est l'époque des Sylvius, des Vésale, des Fallope, des Eustachi, des Arantius. On voit grand, on veut savoir. Les étudiants organisent des expéditions à main armée dans les cimetières pour fouiller les tombes et trouver matière à disséquer. On se bat, on se fait tuer ou pendre pour un cadavre. C'est la période épique.

Notre époque est devenue positive ou, si l'on préfère, utilitaire. Toutes les découvertes, toutes les recherches de plus en plus précises et nombreuses faites par nos devanciers vont trouver peu à peu leur application.

La médecine, la première, va se dégager lentement de la gangue des hypothèses saugrenues, des affirmations sans base et des fatras des pures fantaisies imaginées qui la caractérisent au XVIe siècle.

Bien plus tard, mais tout d'un coup, la chirurgie, longtemps bridée dans son essor par les impossibilités matérielles que lui opposaient la douleur et l'infection, la chirurgie connaît un pouvoir jusqu'alors ignoré.

On sait éviter la souffrance chez l'opéré, on ne redoute plus les suites des opérations. Les gestes des chirurgiens ne seront plus des tours de force et de vitesse. Dès lors, on peut prendre son temps et faire mieux. Mais pour faire mieux, il faut savoir davantage. Les études anatomiques deviennent la première préoccupation des futurs médecins et chirurgiens.

On va leur apprendre d'abord, un à un, comment sont faits les organes. C'est l'anatomie descriptive.

On leur apprendra plus tard comment les organes s'agencent entre eux. C'est l'anatomie topographique.

On leur apprendra enfin à appliquer les connaissances au lit du malade et à la salle d'opération. C'est l'anatomie du vivant, médico-chirurgicale. C'est l'anatomie de métier.

« L'étude de l'anatomie descriptive est à la base de cet enseignement. Il faut qu'une lente dissection du cadavre familiarise avec la forme, la dimension, le poids, la coloration, la consistance de chaque organe. C'est une analyse.

« Cette analyse patiente et détaillée demande son complément naturel qui est l'étude de l'anatomie topographique. C'est alors la vue d'ensemble où tous les organes doivent être envisagés dans leur place et leurs connexions réciproques. C'est une synthèse.

« L'anatomie descriptive et l'anatomie topographique sont apprises sur le cadavre fixé et immobilisé par la mort.

« C'est un travail indispensable de la scolarité. Comme toute étude scolaire, il prépare les fondations sur lesquelles s'édifieront plus tard les idées générales.

« Mais le cadavre est à l'homme vivant ce que l'image est à la réalité. Il ne montre qu'une forme, qu'une situation, qu'une attitude. Il lui manque la vie qui, à tout instant, déforme et transforme.

« Celui qui scrute l'intimité du corps vivant doit compléter ce que lui a appris le cadavre par ce que, à tout instant, la vie lui fait connaître.

« L'anatomie du vivant n'est ni une analyse, ni une synthèse ; c'est l'adaptation des connaissances anatomiques à un but déterminé. »

Messieurs, cette progression dans les études anatomiques, je ne l'ai comprise que peu à peu, à mesure que j'avançais en âge et que je réfléchissais à ces questions. Certains à qui leurs occupations ne laissent pas le temps ou l'occasion d'y songer ont peut-être pensé qu'en raison de l'étendue toujours plus grande des connaissances exigées de l'étudiant, il faudrait simplifier, et ne seraient pas loin de proposer d'enseigner tout de suite aux débutants l'anatomie médico-chirurgicale. Je crois que ce serait une erreur. Cette manière d'apprendre me paraîtrait tout à fait comparable à la façon de lire de celui qui se précipite de suite au dernier chapitre pour connaître la conclusion, sans se soucier des péripéties qui y conduisent. Ce serait, en un mot, commencer par la fin.

C'est en écoutant les maîtres qui m'ont instruit que j'ai compris tout cela.

Je n'ai jamais été l'élève de Farabeuf, si l'on veut entendre par là que je n'ai jamais été admis dans son laboratoire.

Cet homme pourtant si bon, si attaché aux jeunes étudiants, je n'ai jamais osé l'aborder. Il me paraissait si haut placé, si loin de moi qui ne le voyais que du haut de ces gradins ! Sans aucune recommandation, je n'imaginais pas comment je pourrais me présenter à ce grand professeur entouré d'hommages et de respect.

Mais j'ai suivi ses cours, tant que sa santé lui permit d'enseigner. C'est plus tard, en me remémorant cet enseignement admirable et les longues parenthèses qui coupaient son cours et laissaient se reposer l'attention fatiguée de son auditoire, que j'ai compris l'importance éducatrice des études anatomiques.

De fait, avant de savoir, il faut savoir apprendre. Il semble bien que, dans ces dernières années, on ait augmenté les programmes en oubliant de dire comment il faut faire pour les absorber. C'est le devoir de ceux qui sont chargés d'enseigner, d'apprendre aussi à travailler. L'étudiant, qui n'est pas doué naturellement de l'esprit de méthode, s'aperçoit souvent trop tard du défaut de son mode de travail. Le cerveau de ces jeunes gens peut être comparé à quelque magasin où l'on accumule sans ordre des produits de toute sorte et dans lequel, à un moment donné, il devient impossible de rien retrouver. L'effort a été stérile.

Farabeuf montrait et imposait à ses élèves cette discipline nécessaire.

Il est bon que l'enseignement de l'anatomie descriptive se trouve tout naturellement placé au début des études de médecine, car elle oblige l'esprit à la concision, à la précision et à la méthode, ces trois qualités indispensables à qui s'engage dans l'étude d'une science si imprécise encore par certains côtés.

L'étude de l'anatomie habitue à une précision rigoureuse et interdit de se contenter de l'à-peu-près, cet oreiller douillet où s'endorment aisément les esprits peu exigeants. Comment faire de l'à-peu-près, quand il faut décrire et retenir les insertions d'un muscle ou d'un ligament? Que ferait-on de l'à-peu-près dans l'exposé des rapports d'un nerf ou d'une artère?

L'étude de l'anatomie oblige aussi à une méthode rigoureuse dans la description. Il faut étudier un organe suivant ses faces, ses bords et ses extrémités. Je suis bien d'avis que cette obligation n'est pas faite pour rendre attrayante la lecture d'un ouvrage aussi compartimenté. Sans cette discipline et cette méthode tout deviendrait flou et imprécis.

L'étude de l'anatomie apprend enfin, dès le début, à voir et à retenir ce qu'on a vu. C'est bien l'un des entraînements les plus indispensables pour progresser dans cette profession où rien ou presque rien ne reste dans le cerveau qui n'a pas tout d'abord passé par les sens. « Avez-vous vu ou senti? » disent ceux qui vous apprennent votre métier de médecin. Jamais ils ne vous disent : « Avez-vous imaginé ou deviné ! »

Dans une science où, encore aujourd'hui, on pourrait si facilement se laisser aller à des interprétations fumeuses et imprécises, comme au temps de Molière, il est bon que les études commencent par un enseignement que caractérisent trois qualités maîtresses : la concision, la précision, la méthode.

Pour bien des raisons et pour celle-ci en plus, c'est une erreur de principe d'avoir à ce point raccourci ces études que le jeune étudiant n'a plus le temps de s'imprégner de cette discipline de l'esprit.

Farabeuf, fin psychologue, merveilleux éducateur, avait parfaitement compris l'importance de ces débuts. L'enseignement progressif de l'anatomie tel qu'il l'a établi est un modèle de propédeutique.

Quand Farabeuf eut résilié son mandat de professeur, j'étais prosecteur. C'est à cette époque que j'eus l'occasion de l'approcher et de me pénétrer de la rigueur et de la précision de sa façon de travailler. J'avais écrit un mémoire qui me paraissait susceptible de l'intéresser. J'allai lui demander de m'en faire la critique. Pendant de longues heures, je restai avec lui. Il me fit tout refaire. Il paraissait enchanté qu'on vînt travailler près de lui ; cela lui redonnait de la gaieté et de l'entrain. « Puisque vous semblez décidé à venir avec votre manuscrit recopié, m'écrivait-il de la campagne, rien n'est plus facile que de coucher ici un homme avec sa femme et deux enfants, *a fortiori* un polygame, je veux dire un célibataire. »



Le Professeur L.-H. Farabeuf.

Pendant ce temps, il avait refait lui-même toutes mes figures avec cette précision et cette clarté qui faisaient l'admiration de tous. Quand, enfin, je lui proposai de signer ce travail qui, à

force de retouches, était, je crois bien, plus de lui que de moi : « Si je signe, Farabeuf écrasera Grégoire. Et puis un dessinateur n'a jamais signé un mémoire ! » Ce jour-là, j'ai regretté davantage de ne l'avoir pas approché plus tôt.

Mais, si, au début de mes études, entrer chez Farabeuf m'avait paru une folle prétention, je pensais que je pouvais me risquer à demander à Poirier, alors chef des travaux pratiques, de travailler dans son laboratoire. Il me paraissait beaucoup plus abordable. Je le voyais tous les jours dans les pavillons de dissection où il contrôlait



Le Professeur Poirier.

nos entrées et aussi celles des prosecteurs. Dans le brouhaha des couloirs, il était aimable, souriant et parlait souvent aux étudiants. Très jeune et très allant, il venait volontiers le dimanche donner le départ des courses de vélo que nous organisions. Il arrivait en culotte courte, petit veston et casquette, et quand les concurrents étaient partis, il entrait avec tout le monde dans la guinguette voisine et ses bons mots nous réjouissaient.

Au moins, celui-là, même pour un timide comme j'étais alors, on pouvait l'approcher.

Derrière la porte de son cabinet où j'entendais les éclats de sa voix, je préparai ma phrase d'entrée. Je frappe. Rien. Je frappe plus fort. Poirier furieux ouvre : « Qu'est-ce que vous voulez? »

Je bafouillai quelques mots.

« Revenez dans huit jours », et la porte me claqua au nez. Je restais sur le paillasson, penaud, mon chapeau à la main, songeant que je n'avais pas dû tomber au bon moment.

Mais je voulais disséquer et les pavillons étaient fermés. Je revins huit jours après. Poirier était calmé. « Conduisez le monsieur au petit laboratoire », dit-il à son garçon. Je distinguai un cadavre sur une table, dans une pièce si humide et si noire qu'on en a fait depuis un clapier à lapins. C'est là que je me pris de passion pour l'anatomie.

C'était un travailleur acharné que ce maître chez qui je venais d'entrer, et ceux qui avaient l'honneur de collaborer avec lui le savaient bien, car il ne leur laissait pas une minute. Puis, tout d'un coup, on lâchait livres et scalpels et l'on allait avec lui dans un café voisin de l'École, juste le temps de se rafraîchir. Un soir, après avoir travaillé toute l'après-midi, il nous emmena dîner aux Ambassadeurs et nous nous réjouissions de la bonne soirée en perspective. Sitôt le dîner fini, nous rentrions au laboratoire jusqu'à une heure avancée. Et dans le public, on disait : « Poirier est toujours en fête, il ne travaille pas. L'après-midi on le voit au Balzac et le soir aux Ambassadeurs. » Il le savait et il en était ravi, car cet homme étrange ne se vantait jamais que de ses défauts.

Ses cours attiraient les étudiants de tous les âges et peut-être même de toutes les Facultés, car il n'y avait pas que des carabins dans l'amphithéâtre ces jours-là. On venait l'écouter pour ce qu'il disait et aussi pour la façon dont il le disait. Il avait une voix chaude et presque pathétique dans les sons graves. Il savait d'ailleurs merveilleusement en jouir et n'ignorait pas l'emprise de son éloquence sur les étudiants. Dans l'hémicycle, on le sentait à l'aise. Il connaissait son public et ne détestait pas, les jours d'agitation, de provoquer les manifestations les plus bruyantes dont il était sûr d'avoir raison quand il voulait par quelque mot heureux ou quelques phrases émouvantes.

Ses conférences de chef des travaux pratiques, comme le cours de Farabeuf avec lequel elles alternaient, amenaient chaque jour une grande effervescence dans les couloirs de la Faculté. Il y avait entre ces deux grands enseigneurs une sorte de concurrence et de rivalité.

Ils étaient cependant bien différents l'un de l'autre. Poirier portait beau. Sa barbe noire tranchait d'une façon surprenante avec l'argent de ses cheveux. Ses yeux avaient un éclat pénétrant dont beaucoup supportaient avec peine la fascination. Toujours impeccable dans sa tenue, il avait

une élégance certaine et même quelque peu aventurée.

Farabeuf le lui pardonnait mal. L'air souffreteux, les cheveux généralement en désordre, il avançait dans l'amphithéâtre courbé en deux, enveloppé de châles et de cache-nez. De grosses lunettes bleues auxquelles il ajoutait un lorgnon cachaient son regard.

Poirier avait le verbe haut, la voix claironnante. Les phrases se déroulaient en périodes cadencées et son geste large ajoutait à l'impression du discours.

Farabeuf, lui aussi, parlait facilement et avec beaucoup d'esprit, mais sa voix était grêle, chevrotante, un peu cassée.

Son discours était fait de phrases hachées, un mot, une image, mais combien expressive, remplaçait la période.

On a dit de l'un et de l'autre que le souci du détail avait fini par lasser et même provoquer le recul que nous voyous aujourd'hui. Même en admettant que cela soit vrai, des deux méthodes je ne sais laquelle est le plus préjudiciable à l'instruction des jeunes, de celle qui apprend trop ou de celle qui n'apprend plus rien. Car, de l'avis unanime, il est matériellement impossible en six mois de travail de voir toute l'anatomie, à plus forte raison d'y rien comprendre.

Mais, a-t-on dit, la science médicale touche à toutes les sciences, il faut donc que le futur médecin les connaisse toutes. Cependant un homme n'a qu'une tête, et comme elle ne peut tout contenir, on va réduire tout l'enseignement aux simples notions ; autrement dit, on n'apprendra plus rien parfaitement.

Parce qu'une industrie emploie du fer, du bois, de l'essence, de l'huile et de l'électricité, a-t-on jamais songé à demander à ceux qui sont chargés de la mise au point de connaître la minéralogie, la botanique, la chimie et la physique ? Il suffit qu'ils connaissent la partie essentielle. Le reste est affaire de spécialiste.

Parce que la médecine utilise la chimie, la physique, la physiologie, la parasitologie, la bactériologie, la botanique, etc., on voudrait que l'étudiant connût tout cela et peut-être même aussi l'essentiel.

Les industriels et les commerçants auraient-ils l'esprit plus subtil que les intellectuels ?

Ceux qui n'ont vu Poirier que de l'extérieur, n'ont jamais connu Poirier. Par je ne sais quelle pudeur difficile à comprendre, il prenait plaisir à cacher ou à dissimuler sous des dehors de sceptique ses sentiments intimes. Il était de ces hommes dont la vie intérieure est, comme dit Lacordaire, une flamme ardente qui brûle au fond d'une cave.

Pourtant, même chez les plus hermétiques, il y a toujours quelque fissure par où cette flamme apparaît au dehors. Quand on ne les voit que de loin, sur la scène habituelle où ils viennent jouer leur rôle d'humain, on ne connaît d'eux que le personnage paré et maquillé. On ne voit pas l'homme. Tout fard enlevé et le travesti à terre, il apparaît tel qu'il est, avec ses faiblesses, ses émotions, ses délicatesses de sentiment.

Contrairement à la plupart, j'ai pu connaître ce Poirier-là, si différent de celui qu'il voulait paraître. J'ai pu apprécier sa bonté touchante, sa générosité parfois aveugle, et sentir pour moi-même le chaud réconfort de sa sollicitude affectueuse.

Avec Farabeuf et Poirier, j'avais appris l'anatomie appliquée à la médecine et à la chirurgie. Plus tard, mes occupations à l'École pratique me permirent d'entrevoir auprès du professeur Nicolas les jouissances de la science pure, de la science pour elle-même, sans applications utilitaires. C'est lui qui m'a initié aux secrets de l'embryologie et de l'anatomie comparée et m'a fait connaître l'émotion de voir et de suivre les premiers phénomènes de la vie.

De la retraite volontaire où il vit aujourd'hui, j'ai souvent éprouvé l'effet lointain de son affection. Avec François Villon, je répète en pensant à lui :

Bienfait ne se doit oublier,

et je lui garde une respectueuse reconnaissance.

C'est chez lui que j'ai connu mon ami Rouvière, le plus populaire des professeurs de cette Faculté comme disait Lenormand, en tout cas l'ami le plus dévoué et le plus serviable, à l'hospitalité de qui je dois d'avoir conservé jusqu'à maintenant un laboratoire, c'est-à-dire un moyen de travail.

Enseigner la technique opératoire sans fonder cette étude sur la connaissance du corps humain serait une gageure, et laisser croire que l'on peut opérer sans savoir par avance exactement où l'on se trouve et où l'on va serait une mauvaise action.

J'entends bien que personne ne le conteste, et si l'on pouvait trouver un opérateur assez peu scrupuleux pour s'en passer, il ne mériterait pas le nom de chirurgien, car il serait sans conscience.

On a souvent répété que le dessin est la probité

de l'art. Nous devons affirmer bien haut : « L'anatomie est la probité de la chirurgie. » Je garde dans mon cœur une vénération profonde pour tous ceux de mes maîtres qui m'ont fait comprendre et aimer l'anatomie. Ils ont fait de moi un opérateur.

Avec de l'adresse manuelle et une connaissance solide du corps humain, on peut opérer. On n'est cependant pas un chirurgien. Il y a entre l'opérateur et le chirurgien la même distance qu'entre l'ouvrier capable de bien exécuter un projet et l'ingénieur qui l'a conçu. L'un est le bras, l'autre le cerveau.

Le vrai chirurgien doit être un ouvrier adroit sans doute, mais d'abord un clinicien judicieux et instruit. C'est une chance d'être adroit. On naît ainsi, très rares sont ceux qui le deviennent par l'effort et la persévérance. Si cette qualité est celle qui étonne le plus le gros public des salles d'opérations, c'est aussi celle dont, en son for intérieur, le chirurgien qui en est doué et qui s'analyse avec bonne foi doit tirer le moins d'orgueil. Il n'a fait, pour être ouvrier habile, que le médiocre effort d'entraîner et de parfaire l'adresse native de ses muscles et de ses jointures.



Le Professeur Guyon.

Il est bien autrement difficile de devenir un bon clinicien. Il faut, pour parvenir à la perfection : du travail, de l'observation et du bon sens. De ces trois conditions, les deux premières sont affaire de volonté et de persévérance, mais le bon sens est une qualité si parcimonieusement répartie sur la terre qu'on ne peut jamais se flatter d'en posséder la quantité suffisante, et que le plus souvent même, on s'ignore à ce point de vue. On voit des gens regretter de manquer de mémoire, on n'en voit jamais se plaindre de manquer de bon sens.

J'ai appris la clinique sous la direction de Faisans, de Merklen qui étaient des enseigneurs admirables, de Guyon dont la méthode et la clarté faisaient si grande impression sur tous ceux qui eurent le bonheur de l'approcher. Mais c'est Lucien Picqué qui marqua sur mon éducation l'empreinte la plus profonde. Ce n'est pas manquer de respect à sa mémoire de dire qu'il n'était pas un grand opérateur. Il le disait lui-même. Du moins était-il un grand érudit, un parfait observateur et doué d'un bon sens qui faisait de lui l'un des meilleurs cliniciens de son temps.

J'ai vécu des années dans une collaboration de tous les instants avec ce bon maître et je puis dire que c'est à lui que je dois à peu près tout ce que je sais en clinique.

Il n'était nulle part plus heureux qu'à l'hôpital. Il y venait tous les jours, même le dimanche. L'après-midi, il allait dans son service de Sainte-Anne pour retrouver d'autres lits, d'autres brancards, d'autres salles de malades.

Cet homme, qui ne pouvait rester seul, avait la hantise de la solitude de son foyer qu'il quittait dès sept heures du matin. Il arrivait dans son service bien longtemps avant les élèves, et à la grande désolation des surveillantes et infirmières qui ne savaient où mettre le patron pendant qu'on faisait le ménage. Dès que le premier étudiant entrait, il lui faisait examiner des malades, interrogeait, palpait, percutait avec lui et recommençait avec le suivant.

Il avait imaginé ce qu'il appelait les réunions du dimanche. Il arrivait de très bonne heure ce jour-là, cherchait deux ou trois malades qui lui semblaient intéressants, et les étudiait à fond. Puis il préparait seul un exposé serré, car il travaillait pour les candidats aux hôpitaux ou à l'agrégation. Aussi venions-nous nombreux à ces conférences de concours. L'examen et l'exposition du malade avaient lieu dans les formes réglementaires, comme au Bureau central. Mais avant qu'il prît la parole, tous ceux qui avaient examiné pouvaient argumenter et discuter. Alors seulement, il donnait son avis et, de son exposé méthodique, nous voyions peu à peu sortir le diagnostic et se dégager les indications de l'opération la meilleure. Il argumentait chacun sans un mot pénible, sur

ce ton jovial et paternel qui attirait un si grand nombre d'élèves et de toutes catégories.

De fait, il n'avait pas que des candidats aux concours auprès de lui. Il accueillait volontiers les étudiants les plus bizarres, ceux qu'il appelait les brebis égarées. Il était si bon pour eux, si indulgent que plusieurs, grâce à lui, ont terminé des études dont les débuts remontaient déjà loin. Il aimait la jeunesse dont il avait conservé l'enthousiasme facile et dont il connaissait les erreurs. Il savait à l'occasion montrer à ceux qu'il aimait la raison d'un insuccès trop facilement mis au compte de la malchance.

C'était le patron dans le vrai sens du mot, le père de ses élèves, indulgent, facilement abordable, jamais indifférent, quelquefois dur et sévère s'il le jugeait nécessaire.

En dehors de son service et de ses élèves, c'était un autre homme. Il avait des enthousiasmes et des fureurs, des emballements et des inimitiés aussi instables que le flux de la mer. La seule ferveur qui, chez lui, n'a jamais varié, que les circonstances ont, au contraire, exaltée jusqu'au sacrifice, fut son amour de l'armée et de son pays. Il le montra bien aux Dardanelles et à l'armée d'Orient où il avait demandé à servir. Mais là encore, comme dans d'autres circonstances dont il gardait le cœur ulcéré, il éprouva le plus amer déboire de sa vie. Il connut, comme disait le professeur Lejars, tous les emballements et toutes les désillusions. Sans préavis, on le rejetait de l'armée, ou le mettait à la disposition du ministre.

Le coup était trop dur pour cet ardent patriote. Sans rien dire à personne, cachant son nom, il alla se réfugier au fond d'un cloître d'Italie où il devait bientôt mourir. Sans doute, il se disait qu'il ne faut rien attendre de ses joies chez les autres, si ce n'est l'envie qu'elles font naître, ni de ses douleurs, si ce n'est l'indifférence qui les accueille. Quand je pense à l'isolement et à la tristesse des derniers jours de celui que j'aimais comme un père spirituel, il me revient à la mémoire les vers du temps que j'apprenais l'Énéide :

Terque, quaterque beati
Quis ante ora patrum...
... concipit appetere.

Pauvre cher patron, quel'abandon et l'amertume firent mourir loin des siens et loin de son pays !

Mais peut-on aujourd'hui se dire l'élève de trois ou quatre hommes seulement? Les livres, les revues, les cours nous font le disciple anonyme de beaucoup d'autres maîtres, et je n'aurais garde d'oublier l'instruction faite en commun dans ce qu'on appelle les sous-colles. Avec Pierre Duval et Paul Alglave, mes vieux amis de toujours, nous avons passé de longues heures studieuses et j'ai beaucoup appris à leur contact. Nous avons pris ensemble le chemin qui monte ; plût à Dieu que celui qui descend, toujours moins long, n'eût pas de raccourci !

C'est toute notre jeunesse, c'est toute notre vie de candidat, c'est celle de ceux qui ont concouru,



Le Professeur-agrégé Picqué.

de ceux qui concourront qu'évoquent en moi ces deux noms amis.

Pour concourir, il faut avoir la jeunesse avec son emballement et ses illusions.

Dans candidat, il y a le mot candide. De fait, il faut bien une certaine candeur pour accepter par avance les imperfections de la justice des hommes, les risques, les aléas de l'épreuve et la lutte parfois inégale.

On a beaucoup décrié le concours, à ce point qu'à une certaine époque on a parlé de le supprimer et de le remplacer par une sorte de privadocent au choix.

Le concours n'est pas chose parfaite, c'est entendu, c'est même prévu. Mais, à tout prendre, il représente le mode de compétition qui répond le mieux au caractère de notre race. Comme toutes

les coutumes, il a trouvé son origine dans le terrain français lui-même.

Ici, chaque villageois possède sa maison et son coin de champ. Chacun y développe à sa guise son effort et ses facultés. On ne voit pas sur chaque sommet s'élever majestueux le burg autour duquel se range, respectueux et soumis, le reste du village. La force se fait discrète et ne s'impose qu'avec circonspection.

L'homme de France est individualiste. La formation en troupeau, l'obéissance aveugle lui a été, de tout temps, détestable et il répéterait volontiers comme Cyrano :

Ne pas monter bien haut peut-être, mais tout seul.

Parler, raisonner, briller a eu de tout temps ses faveurs, et des Jeux Floraux aux concours actuels, c'est toujours le même esprit individualiste qui préside. Et puis, affranchi des idées de droit d'aînesse et de naissance, il ne pourrait accepter (on l'a bien vu récemment), il ne pourrait accepter qu'on imposât un titre par la faveur et le bon plaisir aux dépens du travail et des mérites individuels.

Le concours est le plus sûr garant de ceux qui, n'ayant pas des appuis tout faits, veulent défendre leur chance.

Pour se lancer dans cette voie, il faut avoir ce tempérament particulier qui fait aimer le risque, l'imprévu et l'effort. Il faut savoir accepter crânement les hasards de la lutte et, comme font les sportifs, serrer sans affectation la main des autres quand on est victorieux et aussi sans fausse honte et sans rancune quand on est battu.

Je sais bien qu'à la base de cette tranquillité apparente, il y a des conditions physiologiques et glandulaires, dont chacun n'est pas doté au même degré.

Au sortir d'un concours, quelqu'un demandait : « Pourquoi n'avez-vous pas nommé Un tel? — C'est vrai, répondit le juge, mais il n'a pas l'air d'y tenir. » Quel plus bel éloge ce maître pouvait-il faire de ce candidat ! Il n'avait pas l'air d'y tenir, et cependant il avait sans doute passé des jours au travail et des nuits d'insomnie. Il n'avait pas l'air d'y tenir pour cacher sa déconvenue, comme on n'avait pas l'air d'avoir peur sous les obus et sous les bombes parce qu'il fallait bien, devant les autres, se faire une façade, alors qu'au fond de soi, on se demandait avec angoisse combien de temps encore on aurait la force morale de se dominer.

Jeunes gens, qui concourez, soyez assurés tout d'abord que c'est de vous que viendra le succès. Je veux bien qu'il n'est pas inutile, qu'il est même nécessaire de s'être fait connaître (je devrais dire apprécier) par les maîtres qui pourront vous voir aux épreuves. Il ne suffit pas de connaître le futurs juges, il faut plutôt qu'ils vous connaissent, et cette connaissance est quelquefois plus risquée que vous ne pensez. Dans cette fréquentation, le candidat démasque forcément ses qualités ou ses défauts, sans qu'il s'en doute, et dans la noble carrière où vous vous engagez, science compte sans doute, mais conscience aussi.

Ne croyez pas aux combinaisons savantes et tirées de loin. Elles ne réussissent que si vous êtes capables de réussir sans elles. Ne croyez pas surtout à l'effet de la calomnie ou de la médisance. Les juges ne sont pas si naïfs. Si vous voulez qu'on pense du mal de vous, dites-en des autres. Sans doute, il y a la manière de supprimer un rival. Un mot bien placé, une petite histoire répétée sur le ton de l'indifférence ou de la commisération pourrait peut-être avoir un effet puissant. Écoutez ce que, dans sa sagesse, Louis XIV vieilli écrivait pour son petit-fils : « C'est sagement fait que d'écouter tout le monde et de ne croire entièrement ceux qui vous approchent ni sur leurs ennemis, hors le bien qu'ils sont contraints d'y reconnaître, ni sur leurs amis, hors le mal qu'ils tâchent d'y excuser. »

Croyez bien qu'aujourd'hui vos maîtres pensent encore ainsi. Au reste, quelle mauvaise politique que de diminuer son adversaire. A quel niveau se place-t-on soi-même? Il faut jouer le franc jeu, c'est-à-dire se servir de tous ses moyens sans jamais avoir à se dire qu'on pourrait rougir de les dévoiler.

L'avenir n'est pas une réalité jusqu'à laquelle il suffit qu'on arrive. Il faut le créer durement, lentement, avec ténacité. C'est tellement considérable cette somme de connaissances qu'il va falloir absorber et retenir! On est là stupéfait, interdit, comme un homme qu'on mettrait devant une forêt et à qui l'on dirait : « Vous aurez fini votre tâche, quand cette forêt sera défrichée. » Par où commencer? Faut-il même commencer? En verra-t-on jamais la fin !

Dès le début, les caractères particuliers à chaque candidat se manifestent. Certains — ils sont peu nombreux — se distinguent des autres dès les premières foulées. Ils paraissent faits pour cela. Leur travail est facile, rapide. Ils ont déjà tout lu, tout retenu et tout compris que les autres en sont encore aux premiers tâtonnements. Si, à ces qualités naturelles, s'ajoute encore tant soit peu d'originalité dans la pensée et l'expression, les épreuves passent pour eux presque inaperçues.

Leurs camarades renoncent devant eux, se

déclarent forfaits et en viennent à désirer leur succès le plus rapide pour qu'ils dégagent la lice. Ces candidats-là, en somme, sont de mauvais exemples. Ils découragent les moins doués qu'eux et déprécient le concours, en faisant croire que c'est chose facile ou toute faite. Car le public, porte-voix creux et sonore de la renommée, déclare aussitôt : « Les épreuves sont une galéjade, puisque nous pouvons dire dès maintenant le candidat qui sera nommé. »

A côté de ces exceptions, le gros des candidats paraît marcher à pas lents. La montée est pénible, chacun souffle. Et puis quelques-uns quittent le chemin, s'attardent à ramasser des fleurs ou s'asseyent fatigués. Manque de foi en eux, manque de ténacité ou manque de souffle, ils abandonnent la course pour en devenir les spectateurs.

Il n'est pas certain qu'ils ne soient pas les plus sages. Sans doute, ils ne verront pas, du sommet, les horizons lointains, mais ils n'auront pas connu non plus les risques du précipice. Ils ne connaîtront pas cette célébrité étendue qui donne aux vivants l'illusion de la gloire, et si les services qu'ils rendront ne reçoivent pas pour récompense des attributs colorés et brillants, du moins pourront-ils aussi bien connaître la timide fleur des humbles qui bouche le cœur et non les yeux.

Quand on n'a jamais affronté les émotions du concours, on ne peut se rendre compte de l'état d'âme du candidat.

Rien n'est d'ailleurs ménagé pour diminuer ses impressions. Il suffit d'avoir entendu le silence unanime qui précède l'annonce de la question pour deviner le rythme accéléré des cœurs. Et presque aussitôt, la peur d'avoir mal entendu ou mal compris, la bousculade des idées dans les cervelles : Est-ce que je sais? Est-ce que je ne sais pas? le sourire épanoui sur les figures de ceux qui savent ou croient savoir, la triste moue des autres qui se raccrochent à sortir quelque chose. Une année de dur travail à recommencer ! Une année, comme c'est long à vingt ans, comme c'est court à cinquante !

Encore, devant la copie, a-t-on moyen de réfléchir, de se reprendre et d'effacer, mais à l'oral, les émotions s'accumulent et se rapprochent. Il faut attendre interminablement, sans savoir, enfermé dans une pièce. On compte les minutes. Bon ! un qui file, un autre ! Qu'est-ce que cela peut bien être? Sûrement une question absurde, et cela n'est pas surprenant avec ce jury-là !

Et puis, vous voilà tout seul devant un papier, un encrier boueux et une plume sans bec. Cinq, dix minutes, à peine le temps d'y songer, et il faut se précipiter, comme à travers la porte du toril, pour dire ce qu'on sait, tout ce qu'on sait et le plus vite possible pour être sûr de tout dire.

Dans ce bredouillement de mots et d'idées, voilà tout d'un coup une phrase funeste commencée et que l'on est forcé de finir, et l'on sait bien cependant que le mot désastreux, impossible à éviter, va sortir dans un effondrement.

Avec les premiers succès apparaissent aussi les premières responsabilités. Comme on est heureux et inquiet lorsque le chirurgien de garde répond au bout du fil : « Eh bien ! faites ça vous-même ! » Cette fois, le patron n'est plus près de vous pour diriger ou aider en cas de difficulté. Il va falloir se tirer d'affaire tout seul. Après, quelle perplexité, et quelle angoisse ! Mes fils ont-ils été bien serrés? Et cette pince... je ne me souviens pas l'avoir enlevée ! L'aurais-je perdue ou oubliée? »

Et l'on retourne dans le service ; on regarde la mine, on prend le pouls, on interroge de l'œil la vieille surveillante qui a tellement l'habitude. On y retourne la nuit, on y retournerait encore si une sorte de respect humain ne faisait craindre de paraître incertain de soi-même.

Peu à peu, on apprend à se dominer à mesure que grandit la certitude de faire mieux.

Chaque fois qu'un succès nouveau permet de monter un échelon de plus, on voit croître aussitôt la somme des responsabilités, mais en même temps, on voit augmenter les moyens de pousser plus avant ses recherches et ses investigations. L'interne a des responsabilités et des moyens d'action limités, l'assistant en a de plus grands, le chef de service de plus considérables encore.

Ainsi donc, pour qui comprend exactement son rôle, le succès au concours n'est pas un but, mais un moyen, un moyen d'acquérir des possibilités plus grandes d'être utile.

Et c'est justement pour cette raison que cette existence de concurrent se prolonge si tard dans la vie des médecins. Dans la plupart des autres professions, le concours est un but qu'il faut atteindre pour entrer dans la carrière. Dans la plupart des professions, le concours manqué, c'est la carrière brisée, c'est l'obligation de faire autre chose. Que faire, quand on a échoué à Navale, à Polytechnique? La direction de la vie est totalement changée. Ici, le concours est un but, et si on le manque, il faut de toute nécessité chercher une autre situation.

En médecine, rien de semblable. Le concours n'est qu'un moyen. Sans doute, ne pas arriver entraîne certaines désillusions, certains changements d'orientation, mais cela n'entraîne pas un changement de carrière.

La destinée de ceux qui s'adonnent à l'artde

soigner leurs semblables est d'être utile et de soulager la souffrance. Il n'est pas besoin, pour atteindre ce noble but, d'avoir accumulé les parchemins. On peut faire un excellent médecin, alors même que le concours ne vous a pas favorisé. Et d'autre part, avec tous les titres et tous les insignes possibles, on ne fait pas forcément un bon médecin.

Pour être utile et secourable, il faut évidemment connaître son métier, mais il faut au même degré aimer le malade : « Celui-là n'aime pas la médecine, qui n'aime pas les hommes », a dit Hippocrate.

Cette bonté nécessaire ne s'apprend pas dans les cours, ni dans les traités. Elle est affaire d'éducation et de sensibilité. Celui qui la possède vraiment et qui n'est pas arrivé au concours n'a pas son avenir compromis. La somme des bienfaits qu'il peut répandre autour de lui est suffisante pour que son souvenir survive dans la mémoire des hommes aussi longtemps que celui des travaux publiés par la plupart, car le souvenir des services rendus est ce qui dure le plus longtemps. Dans une science aussi constamment en transformation que la nôtre, tout change et se perfectionne. En quinze ou vingt ans, tel mémoire qui eut sa renommée est complètement oublié. Ce n'est pas parce qu'il a écrit un long travail sur l'efficacité des moxas que le grand Larrey est encore honoré aujourd'hui, c'est parce que Napoléon a pu dire de lui : « Il est l'homme le plus vertueux que j'aie connu. »

Mais je vois que, contrairement à la coutume, je ne vous ai pas parlé de mon enseignement.

La chirurgie expérimentale ne peut prêter à un exposé *ex cathedra*, puisqu'en fait les bases sur lesquelles elle se fonde ne sont généralement qu'hypothèse de travail et que, bien souvent aussi, les résultats de ces essais restent longtemps nuls et sans conclusion.

Que tous ceux que ces recherches peuvent intéresser sachent bien que mon laboratoire leur est largement ouvert et que je m'emploierai toujours de mon mieux à les encourager ou à les aider.

Je ne vous ai rien dit de la façon dont j'entends l'enseignement de l'anatomie médico-chirurgicale, ni développé le programme de mon cours.

D'ailleurs, à quoi cela aurait-il servi, si vous n'y venez pas? Si vous y venez, vous comprendrez plus vite en le suivant qu'en m'écoutant aujourd'hui vous en exposer la théorie.

J'imagine cependant que vous n'aurez pas perdu cette heure, si vous retenez ce conseil : Faites de la médecine, si vous vous sentez capable d'aimer le malade et la maladie, si vous les aimez sans arrière-pensée de lucre ou même de reconnaissance. Alors, quelle que soit votre situation, vous serez toujours estimés et respectés.

ANOMALIES TRANSITOIRES DU MÉCANISME CARDIAQUE

CHEZ UNE FILLETTE DE DIX ANS, AU COURS D'UNE CRISE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

INFLUENCE PROBABLE DE L'OUABAINE (1)

PAR

E. GÉRAUDEL et **D.-M. GOMEZ**

Les anomalies du mécanisme cardiaque et plus particulièrement celles acquises, sont rarement signalées chez l'enfant. Leur rareté est-elle réelle ou tient-elle à ce que qu'elles sont d'une part transitoires et d'autre part à ce que beaucoup ne sont décelables que par l'électrocardiographie? On ne peut se prononcer encore. Nous avons jugé intéressant d'apporter un document ayant trait à cette première question. Notre observation pose une seconde question, celle de l'influence possible de l'ouabaïne sur la genèse de ces anomalies.

OBSERVATION. — M[lle] Trod.., âgée de dix ans, est admise dans le service du professeur Vaquez, parce que, depuis plusieurs mois, elle présente des œdèmes des membres inférieurs et de la cyanose de la face.

Les antécédents héréditaires ne révèlent aucune particularité anormale. Dans les antécédents de l'enfant on ne note aucune maladie antérieure : Pas de rhumatisme articulaire aigu, pas de chorée. Les troubles actuels remontent à une huitaine de mois environ. A cette époque, sa mère remarqua qu'elle présentait de l'enflure des jambes : les œdèmes augmentèrent de plus en plus, en même temps qu'une cyanose du visage apparut. La cyanose s'accentuait surtout lorsque l'enfant se livrait à un effort quelconque. Il y eut bientôt de la dyspnée, surtout marquée après une course rapide ou la montée d'un escalier. La mère décide de consulter. Digitale et diurétiques sont prescrits, mais restent inefficaces. La maladie s'aggravant de jour en jour, la mère, sur le conseil de son médecin, fait hospitaliser sa fille dans le service, où nous avons eu l'occasion de la suivre.

A son entrée, le 8 juillet 1930, l'examen clinique révèle les particularités suivantes :

On est en présence d'une enfant bien développée pour son âge, non amaigrie. Elle pèse 41[kg],500. Elle est assise sur son lit et nullement essoufflée. Les lèvres et les joues présentent une coloration légèrement violacée. Les extrémités inférieures sont le siège d'un œdème assez marqué, œdème blanc, mou, remontant jusqu'aux genoux ; la

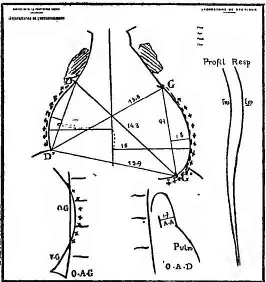
(1) Travail du service du professeur Vaquez, à la Pitié.

pression fait un godet très net. On constate, à la percussion du ventre, la présence d'un peu d'ascite. Les urines sont rares (de 500 à 750 grammes en vingt-quatre heures). Il n'y a pas d'albumine. Le foie, très augmenté de volume, dépasse les fausses côtes de cinq travers de doigt et est un peu sensible à la pression. Sa consistance est ferme. Il n'est pas animé de battements; le reflux hépato-jugulaire n'existe pas. Au niveau des poumons, la sonorité est normale à la percussion; les bruits d'auscultation sont normaux.

L'examen du cœur révèle l'existence d'une tachycardie régulière à 130 à la minute et un souffle systolique siégeant à la pointe et se propageant vers l'aisselle et vers l'appendice xiphoïde. La pointe bat dans le cinquième espace intercostal, un peu en dehors de la ligne mamelonnaire. L'aire de percussion est très élargie. La pression artérielle est de 13-10 à l'appareil de Vaquez-Laubry.

L'enfant est fébrile. La température oscille entre 37°,5 et 38° les trois premiers jours de son entrée, pour redevenir normale par la suite.

L'orthodiagramme relevé par le Dr Bordet montre une



Orthodiagrammes relevés par le Dr Bordet (fig. 1).

Grosse dilatation globale du cœur. Diminution d'amplitude des mouvements des moitiés du diaphragme. Mobilité respiratoire, très réduite au niveau du bord droit, nulle à gauche. Profil respiratoire très réduit à la partie inférieure.

En trait continu, calque du 29 septembre; en traits séparés, du 6 octobre; en croix, du 10 octobre 1930.

dilatation globale très marquée du cœur (voy. fig. 1).

Etant donnée la présence d'une hépatomégalie assez notable accompagnée d'ascite et d'une dilatation aussi marquée du cœur, on songe à la possibilité d'une symphyse péricardique; mais l'examen clinique et radioscopique ne donne que des signes communs aux cœurs dilatés avec ou sans symphyse.

Après purgation et deux jours de repos, on prescrit le traitement suivant : ouabaïne intraveineuse à la dose d'un huitième de milligramme par jour pendant dix jours, puis théobromine à la dose d'un gramme par jour pendant huit jours.

Le 14 août, la mère demande la sortie de l'enfant, qui se sent beaucoup mieux.

Le 27 septembre, l'enfant rentre de nouveau dans le service. Son état est très aggravé : la dyspnée, peu intense auparavant, est devenue très pénible et persiste au repos; la cyanose est beaucoup plus marquée; les œdèmes ont augmenté de même que le volume du foie. On constate des râles crépitants aux deux bases pulmonaires. Pas d'épanchement pleural.

Au cœur, la tachycardie persiste à peu près au même taux. On note, en plus, du bruit de galop.

Les urines sont rares : de 100 à 150 grammes en vingt-quatre heures. Elles ne contiennent ni sucre ni albumine. Le poids est de 43kg,500. Il n'y a pas de fièvre. L'orthodiagramme du 29 septembre montre que le cœur a encore augmenté de volume.

Le 29 septembre, on soumet la malade au traitement suivant : chaque jour, ingestion de 80 grammes de sirop de sucre et injection sous-cutanée de 2 unités, puis de quatre unités cliniques d'insuline. Le traitement est continué dix jours et amène une amélioration nette des signes fonctionnels. La stase pulmonaire disparaît et le poids diminue (41 kilogrammes). Le 1er octobre, la température monte à 38°,6 et les jours suivants oscille entre 37°,2 et 38°,8 jusqu'au 6 octobre, où elle redevient normale (à 36°,8).

Le 8 octobre on prescrit un traitement salicylé à la dose de 6 grammes, puis 4 grammes *per os*, traitement qui est continué jusqu'au 17.

Le 11 octobre, la malade est de nouveau très essoufflée et la cyanose a encore augmenté. On reprend l'ouabaïne à la dose d'un quart de milligramme *pro die* par voie intraveineuse et ce traitement est continué jusqu'au 17 octobre sans amener d'amélioration. La mère demande la sortie de l'enfant, dans la crainte de la voir mourir à l'hôpital.

TRACÉS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES. — Huit tracés ont été enregistrés pendant les séjours de la malade à l'hôpital;

4123 : 29 juillet 1930; — 4139 : 9 août; — 4139 *bis* 9 août; — 4202 : 29 septembre; — 4230 : 9 octobre : — 4241 : 14 octobre; — 4245 : 15 octobre; — 4250 : 17 octobre.

Les trois premiers tracés correspondent au premier séjour à l'hôpital :

Le tracé 4123, pris avant tout traitement, est un tracé de tachysystolie modérée, à 110, avec séquence normale PR. L'intervalle PR, mesuré en D II, n'est pas constant, mais *varie entre 16 et 18 centièmes de seconde*.

Le tracé 4139 est pris douze jours après, à la fin d'un traitement par l'ouabaïne (dose totale : 6/8 de milligr.).

Même type de tachyrythmie à 106. L'intervalle PR *est allongé et très variable*. En D I, il est encore fixe et mesure 22 centièmes de seconde, mais en D II il a les valeurs suivantes: 20, 21, 21, 22, 26, 30, 32, 32, 31, 26, 31, 30, 31, 30, 30, 29, 29, 30, 30, 30, 30, 30, 29, 29, 31. En D III, PR varie de 20 à 21 centièmes de seconde. Sur le *tracé 4139 bis*, pris quelques minutes après, PR est constant dans les trois dérivations et mesure 20 centièmes de seconde.

Les cinq tracés suivants ont été enregistrés pendant le deuxième séjour à l'hôpital :

Tracé 4202. Enregistré deux jours après l'entrée, avant tout traitement. L'état général de la malade était médiocre. Tachyrythmie à 114. L'intervalle PR varie, mesuré en D II, entre 17 et 18 centièmes de seconde.

Le tracé 4230 est pris deux jours après la fin d'un traitement de huit jours, (50 puis 80 grammes de sucre avec 2, puis 4 unités cliniques d'insuline). La tachysystolie est à 116. L'intervalle PR est constant, et mesure 18 centièmes de seconde.

Le tracé 4241 est pris le quatrième jour d'un traitement

par l'ouabaïne (dose totale injectée à ce moment, un milligramme), au septième jour d'un traitement par le salicylate de soude (dose totale 42 grammes).

Le tracé montre une tachysystolie à III et un *allongement considérable et variable de l'espace PR*. La dérivation I est la plus facile à déchiffrer (fig 3). En D II là corde a été détendue insuffisamment et le tracé est peu lisible. Quant à la dérivation III, elle est étudiée à part, plus loin.

En D I les valeurs successives de PR, calculées en centièmes de seconde, sont les suivantes : 46, 38, 52, 48 50, 48, 54, 46, 56, 44, — P — 40, 46, 46, 50. L'inégalité des intervalles PR entraîne comme conséquence une véritable arythmie ventriculaire qui contraste avec la régularité du rythme des oreillettes P. D'une façon générale, on note que l'espace PR est alternativement court et long ; il en résulte que les accidents ventriculaires R sont couplés en une sorte de bigéminisme. Une seule fois, sur le tracé, un P n'est pas suivi de R, il y a block partiel 2/1. On notera que le PR qui précède le P solitaire n'est pas plus allongé que le précédent : le block n'est pas un allongement passé à la limite. L'intervalle PR qui suit le P solitaire est le plus court de la série (40 centièmes de seconde), conformément à la règle générale.

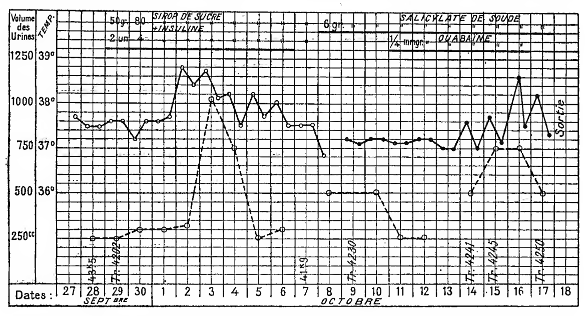
En dérivation III, le tracé est plus difficile à analyser (fig. 4). Il correspond à une période exceptionnellement troublée. Les accidents auriculaires sont d'amplitude et de forme variées ; quelques-uns sont identifiables sans conteste ; beaucoup sont douteux. Mais, de façon générale, la série des P a perdu la régularité qu'elle a sur tous les autres tracés. L'arythmie auriculaire est prononcée avec longues pauses entre les accidents P, et redoublement de certains de ces accidents. La série ventriculaire est très intéressante à considérer. Elle se comporte exactement comme elle faisait en D I : arythmie légère, tendance au couplage deux par deux des accidents, block partiel, la pause ventriculaire étant à très peu près le double de l'intervalle entre deux R. Il n'y a plus aucune relation entre la série auriculaire, complètement déréglée, et la série ventriculaire *qui continue comme si la série auriculaire restait régulière* (1).

Ce trouble momentané des circuits atriaux a été d'ailleurs passager. Il n'est visible que sur la dérivation III du tracé 4230. Les tracés qui précèdent et ceux qui suivent ne la montrent pas.

Sur le *tracé 4245* (fig. 5), pris le lendemain, la tachysystolie est à 112. L'allongement de PR est toujours considérable et variable. mais la variation est régulière : PR varie alternativement entre 44 et 46 centièmes de seconde, à peu près. L'arythmie ventriculaire commandée par cette résistance régulièrement variable de la voie sino-ventriculaire (et non d'une connexion hypothétique atrio-ventriculaire que nous nions), est régulière. Les accidents R se groupent deux par deux, dans une sorte de bigéminisme. Une contraction ventriculaire manque encore çà et là en D II, qui comporte 29 P et seulement 27 R, puis en D III qui comporte 24 P et 22 R. Le rythme auriculaire est partout rigoureusement régulier.

Le tracé 4250, pris deux jours après le précédent, accuse à nouveau une amélioration relative. La tachysystolie est à 104. L'allongement PR a diminué, mais mesure encore 31 centièmes de seconde. Il est constant.

Dans cette étude des tracés nous laissons à dessein de côté les modifications de forme des accidents auriculaires et ventriculaires.



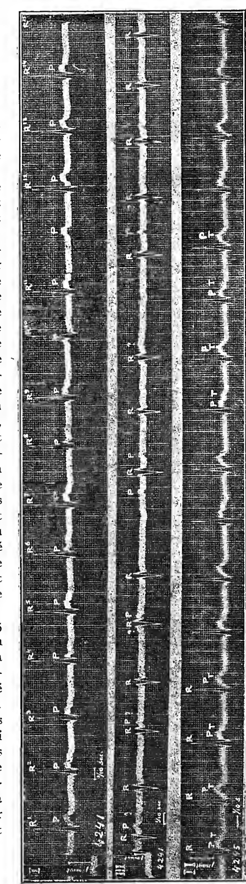
Graphique de la température et du volume des urines (pendant la seconde hospitalisation, deuxième séjour) (fig. 2).
———, température; o— — —o, urines.

Influence probable de l'ouabaïne. — On ne peut qu'être frappé entre la relation qui paraît exister entre l'aggravation du trouble des voies myocardiques et en particulier de la voie sino-ventriculaire, et l'administration de l'ouabaïne, Pendant la première hospitalisation, le tracé 4123,

(1) Nous laissons de côté l'explication de ce tracé que l'un de nous se réserve de donner ultérieurement.

avant l'ouabaïne, montre un espace PR de valeur normale et variant peu entre 16 et 18 centièmes de seconde. Le tracé 4139, après 6/8 de milligramme d'ouabaïne et sans autre médication, montre un allongement de PR et une variation extrême de sa valeur de 20 à 32 centimètres de seconde. Pendant la deuxième hospitalisation, le tracé 4202, avant tout traitement, montre un PR de durée normale, variant entre 17 et 18. Le traitement tonicardiaque (sucre et insuline) avait plutôt amélioré la situation, puisque PR a une valeur constante, non exagérée, de 18 centièmes de seconde. Le tracé 4241, après absorption de 1 milligramme d'ouabaïne, donne un allongement considérable de PR et une variation extrême de cet allongement de 38 à 56 centièmes de seconde. Il y a de plus trouble momentané de la voie sino-atriale. Le tracé 4245, après un milligramme et quart d'ouabaïne, montre un PR encore fortement allongé; mais sa variation est devenue régulière et prend alternativement les valeurs 44 et 46. Le traitement ouabaïnique a été suspendu l'avant-veille du dernier tracé 4250. La résistance de la voie sino-ventriculaire est abaissée et fixe : PR est à 31 centièmes de seconde.

L'amélioration du tracé 4245 sur le tracé 4241 étonne si l'on incrimine l'ouabaïne, puisque la malade en avait pris un milligramme au moment du tracé 4241, le plus trouble, et un quart de milligramme de plus au moment du tracé 4245, qui marque une amélioration. Mais le jour du tracé 4241, la diurèse commence seulement à se relever, de 250 grammes la veille à 500 grammes, tandis que le jour du tracé 4245, la diurèse atteint 1 000 grammes.



Tracé 4241, du 14 octobre, en dérivation D I (fig. 3).

Le rythme des accidents auriculaires P est rigoureusement régulier. L'intervalle PR est considérablement allongé : il varie entre 38 et 54 centièmes de seconde, d'où arythmie ventriculaire. Une contraction ventriculaire manque entre R^{11} et R^{12}. Après le P solitaire, le nouvel intervalle PR mesure 38. L'allongement de PR est parfois tel que la contraction couplée avec le P correspondant ne se produit qu'après le P suivant (cas de R^{10}).

Même tracé que le précédent en D III (fig. 4).

Les accidents auriculaires se succèdent très irrégulièrement : leur forme et leur amplitude sont variables ; l'identification de beaucoup d'entre eux est douteuse. Mais de façon générale on constate que l'intervalle entre les P est, tantôt très long, tantôt très court. En revanche, l'arythmie ventriculaire est modérée et son allure rappelle remarquablement celle du même tracé en D I (fig. 3). (Corde insuffisamment détendue : 1 demi-centimètre, au lieu de 1 centimètre pour un millivolt.)

Tracé 4245, du 15 octobre, en dérivation D II (fig. 5).

La série auriculaire est irrégulière. Mais l'intervalle PR est alternativement court (44 centièmes de seconde) et long (46 centièmes de seconde), d'où une arythmie ventriculaire régulière, les accidents R se couplant deux par deux. (Mauvaise mise au point de la corde, d'où le flou du tracé.)

Il ne semble pas qu'il faille incriminer le salicylate de soude. On ne l'a pas donné pendant la première hospitalisation et il y a eu allongement et variations de PR. On ne l'a pas interrompu pendant la période troublée de la deuxième hospitalisation, on l'a continué jusqu'à la sortie et PR, d'abord allongé, a diminué, d'abord variable, est devenu constant.

Un coup d'œil jeté sur le graphique de la température ne montre aucune relation entre elle et les troubles des tracés.

L'action de l'ouabaïne nous paraît donc devoir être incriminée. On sait que le traitement par la digitaline amène parfois un allongement de PR et même un block momentané. Les mêmes phénomènes, observés chez notre malade, incitent à penser que le traitement par l'ouabaïne peut avoir un résultat analogue. La chose n'a pas encore été signalée, à notre connaissance. Nous ne l'avons pas encore constatée chez les nombreux malades auxquels ce médicament a été administré, dans le service du professeur Vaquez, et que nous avons suivis électrocardiographiquement. Mais d'autres manifestations parallèles de la digitaline et de l'ouabaïne, telles que le bigéminisme extrasystolique, sont bien connues et il n'y a pas lieu d'opposer les dérivés du strophantus et ceux de la digitale quant à leur action sur le myocarde. Ouabaïne comme digitale *révèlent* d'ailleurs, plutôt qu'elles n'aggravent, la défaillance latente du myocarde.

A quelle cause première peut-on, dans notre cas, rattacher la myocardite qui a entraîné l'insuffisance cardiaque du sujet? Il n'y a ni localisation articulaire, ni chorée, permettant d'incriminer à coup sûr l'infection rhumatismale. Toute autre maladie infectieuse manque au surplus dans les antécédents. Mais nous connaissons bien aujourd'hui les faits d'infection rhumatismale sans localisations articulaires. Le traitement par le salicylate de soude a eu une action favorable dans notre cas. Il est donc probable qu'il s'agissait d'une myocardite rhumatismale.

Conclusions. — Une fillette de dix ans présente, depuis dix mois, des symptômes d'insuffisance cardiaque. La cardiopathie est vraisemblablement d'origine rhumatismale. Au cours de deux crises marquées d'insuffisance cardiaque, les tracés électrocardiographiques montrent des anomalies transitoires du mécanisme : allongement considérable et extrêmement variable de PR, block sino-ventriculaire, arythmie ventriculaire, et arythmie auriculaire très prononcée.

Il apparaît que ces anomalies, qui traduisent une défaillance de certaines voies myocardiques, sont exagérées par la médication ouabaïnique qui révèle ainsi la lésion latente.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Modification de la tension du liquide céphalo-rachidien avec les changements de position de la tête.

M.-R. Castex, L.-E. Ontaneda et E.-S. Mazzei (*Rivista oto-neuro-oftalmologica y de cirugia neurologica*, janvier 1931) ont étudié chez de nombreux malades les modifications de la tension du liquide céphalo-rachidien avec les positions de la tête ; ils ont observé que les tensions sous-occipitale et lombaire étaient plus élevées avec la tête droite qu'avec la tête fléchie en avant, et plus élevées encore si on inclinait la tête en arrière ; les mouvements de latéralité sont sans influence sur cette tension. Ces modifications, beaucoup plus nettes en position assise qu'en position couchée, ne sont dues ni à une incurvation de la colonne vertébrale, ni à une stase veineuse (on les retrouve en effet chez le cadavre), mais à des variations de volume de l'extrémité supérieure du sac dural par raccourcissement de son diamètre antéro-postérieur à la hauteur de la *cisterna magna* dans la flexion arrière de la tête, comme l'ont montré de nombreuses mesures pratiquées chez le cadavre. Les auteurs ont constaté de plus une augmentation du liquide céphalo-rachidien sous l'influence de mouvements successifs de flexion et d'extension de la tête ; ils attribuent cette augmentation à une hypersécrétion du liquide qui est pompé des ventricules dans la *cisterna magna* et de là dans le cul-de-sac dural. Enfin les modifications de la pression du liquide produites par les changements de position de la tête expliquent l'attitude en flexion prise par le malade dans les grandes hypertensions intracraniennes. Jean Lereboullet.

Le virus varicello-zonateux.

Dans un court et fort intéressant article, A. Netter et A. Urbain (*Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1931) font une synthèse de leurs nombreuses recherches sur le virus varicello-zonateux. Ils montrent comment ils ont pu d'abord établir la nature infectieuse spécifique du zona par la réaction de fixation en employant comme complément l'émulsion des croûtes de zona ; cette réaction de fixation est négative chez le sujet normal ; elle ne s'obtient pas chez le zonateux avec la lymphe vaccinale ou avec les croûtes d'impétigo ; elle est positive chez le zonateux dans 93 p. 100 des cas. L'étude des zonas secondaires, dénommés encore par nombre d'auteurs éruptions zostériformes, montre qu'il s'agit en réalité de zonas authentiques ; la réaction de fixation est positive en effet dans presque tous ces cas ; il semble donc que les infections et les intoxications se compliquent de zona, non pas en agissant directement sur le système nerveux comme le veut la théorie classique, mais par leur action activante sur le virus zonateux ; les éruptions zostériformes rentreraient ainsi dans le groupe des éruptions biotropiques de Milian. Enfin de nombreuses observations épidémiologiques et surtout les réactions de fixation semblent prouver l'identité des virus du zona et de la varicelle ; on peut en effet obtenir des réactions de fixation chez les zonateux et chez les varicelleux indifféremment avec les croûtes de zona et les croûtes de varicelle. Quelques caractères cependant différencient ces deux virus : l'extrême contagiosité, la diffusibilité remarquable du virus de la varicelle, sa courte vitalité sont les plus importants ; il ne s'agit là, disent les auteurs, que de simples caractères de mutation analogues à ceux qui différencient variole et vaccine.

Jean Lereboullet.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE.

5407-30. — Corbeil. Imprimerie Crété.

LE SÉRO-DIAGNOSTIC DES TUMEURS MALIGNES D'APRÈS LES TRAVAUX RÉCENTS

PAR

Jacques LAVEDAN

Chef de laboratoire à l'Institut du Radium de l'Université de Paris.

De la précocité et de la précision du diagnostic dépend en grande partie le succès de la thérapeutique anticancéreuse. A cet égard, l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie est une méthode d'une précision quasi absolue. Son utilisation pratique reste malheureusement limitée aux tumeurs ou aux ulcérations de la peau et des cavités directement accessibles. Pour les cancers des organes profonds, il n'est possible — quand il l'est — qu'au prix d'une intervention chirurgicale exploratrice dont les risques sont loin d'être négligeables. La mise au point d'une méthode sûre, basée sur des modifications spécifiques, du nombre ou de la qualité des éléments cellulaires sanguins, des constantes physiques, chimiques ou biologiques du sérum, de la teneur des urines en éléments normaux ou pathologiques constituerait un progrès certain, susceptible de modifier grandement le pronostic de la maladie cancéreuse. Depuis plus de trente ans, nombre de chercheurs se sont efforcés de réaliser cette mise au point. Si leurs efforts ne semblent pas avoir été couronnés d'un plein succès, ils méritent cependant d'être connus.

Dans cette revue des travaux consacrés au diagnostic des tumeurs malignes par les méthodes de laboratoire — en dehors de l'examen anatomo-pathologique — nous tiendrons compte exclusivement des recherches portant sur les modifications du sérum des cancéreux ; plus encore, sur les modifications dont l'importance et la constance ont semblé suffisantes pour servir de base à une méthode pratique de diagnostic. Par ailleurs, nous nous limiterons à l'étude des travaux parus depuis 1924, renvoyant pour les publications antérieures à une revue générale publiée dans ce journal en février 1925 (38). Pour la clarté de l'exposition, nous classerons les réactions dont nous nous proposons de préciser la technique et les résultats en réactions d'ordre chimique ou physico-chimique et réactions d'ordre bio-physiologique.

I. — Réactions d'ordre chimique ou physico-chimique.

A. Réaction de Botelho. — Cette réaction, qui compte certainement parmi celles qui ont été les plus étudiées, repose sur le principe suivant : en milieu acide — citrique ou de préférence azotique — il est nécessaire, pour obtenir un précipité dans le sérum d'un cancéreux, d'ajouter une quantité de solution iodo-iodurée moindre que celle indispensable à la précipitation d'un sérum normal. Très rapidement, à la suite des premiers travaux de contrôle, BOTELHO fut amené, sinon à modifier, du moins à perfectionner sa technique initiale. Frappé de ce que la teneur en albumine des sérums examinés était très variable, il pensa qu'il y avait là une cause importante d'erreurs ; effectivement, les sérums à index réfractométrique faible (60 p. 1 000 d'albumine) donnaient souvent des réactions positives ; les sérums à index réfractométrique fort (90 p. 1 000 d'albumine) des réactions négatives. Il proposa donc d'évaluer préalablement la quantité d'albumine des sérums à examiner au moyen du réfractomètre et d'opérer ensuite dans des rapports fixes, soit en ramenant au taux normal, par concentration ou dilution, la teneur des sérums en albumine (auto-correction), soit en faisant varier suivant cette teneur la quantité de réactif iodo-iodurée utilisée (hétéro-correction). Ainsi complétée, la réaction de BOTELHO, sur laquelle Mme TEDESCO-POLAK (73) a donné dans sa thèse tous les détails désirables, comportait cependant une faiblesse. ROUSSY et WOLF (66) y ont insisté ; « il ne faudrait pas croire que le précipité ou la dissolution — qui suit l'addition de liqueur iodo-iodurée à un sérum — soient toujours suffisamment nets pour s'imposer immédiatement ; tout se borne parfois à un léger trouble ou à une ébauche de floculation, d'interprétation souvent délicate et laissant une marge importante à l'équation personnelle ». BOTELHO a essayé d'éviter, dans la mesure du possible, cette cause d'erreur en précisant la façon d'interpréter les résultats.

« La réaction est négative, lorsque le précipité permet de distinguer nettement les filaments d'une ampoule électrique à travers le tube, elle est positive dans le cas contraire. Lorsque, malgré quelques flocons, les filaments se laissent nettement percevoir, la réaction est au seuil du positif. »

Quoi qu'il en soit, il est certain que la réaction de BOTELHO, avec correction réfractométrique préalable, a donné dans certaines mains des résultats excellents. HARTMANN (31) chez 146 cancéreux a eu 90,4 p. 100 de réactions positives et 9,6 p. 100 de réactions négatives ; chez 55 malades témoins, 85,5 p. 100 de réactions négatives et 14,5 p. 100 de réactions positives. Il a constaté en outre que le traitement chirurgical ou radiothérapique pouvait

modifier la réaction : celle-ci devenant négative chez les cancéreux guéris définitivement, restant au contraire positive dans les cas de récidive post-thérapeutique. Ces résultats l'ont amené à conclure que la méthode de BOTELHO avait pour le diagnostic du cancer, une valeur égale à celle de WASSERMANN pour celui de la syphilis.

Mme TEDESCO-POLAK (73), sur un contingent de 200 malades cancéreux des types les plus variés, a obtenu 98,4 p. 100 de réactions positives; 39 témoins (ulcères de l'estomac, fibromes etc.) lui ont donné 31 réactions négatives. En outre, elle a vu le Botelho devenir négatif 4 fois après exérèse chirurgicale et dans 6 cas sur 21 après radiothérapie. BERNSTEIN et MAISLICH (5) d'une part, PIOTROWSKY (55) d'autre part, encore qu'ils soulignent la non-spécificité du Botelho, en ont eu cependant des résultats suffisamment satisfaisants pour admettre, les premiers surtout, qu'elle avait une importance diagnostique réellement très grande.

Ces opinions favorables, force est de le reconnaître, sont l'exception. La plupart des recherches de contrôle ont abouti à des conclusions dénuées d'enthousiasme. JACQUES LAVEDAN (39) a publié en 1926 le résultat d'essais poursuivis au laboratoire Pasteur de l'Institut du Radium. Pratiqué sur 200 sérums, le Botelho, avec correction réfractométrique préalable, a donné en bloc 72 p. 100 d'indications exactes, 28 p. 100 de fausses. Si l'on envisage exclusivement les sérums de cancéreux, les résultats obtenus ont été exacts : 74 fois sur 100, faux 26 fois ; chez les sujets non porteurs de tumeurs, ils ont été exacts 66 fois sur 100, faux 34 fois. En somme, un pourcentage élevé de fausses positives chez les non cancéreux, entraînant la nécessité de n'admettre qu'avec beaucoup de circonspection les résultats de la réaction. FICHERA (20) a obtenu des résultats analogues : réaction positive chez 80 p. 100 des sujets porteurs de tumeurs malignes et chez 25 p. 100 des malades atteints d'affections diverses. En 1927, ROUSSY et PEYRE (67) ont publié une statistique portant sur 83 néo-réactions de Botelho. Ces 83 sérums avaient été groupés en trois catégories suivant qu'ils portaient sur des sérums de sujets atteints de cancer, sur des sérums de sujets non atteints de cancer et sur des sérums de sujets atteints d'affections inflammatoires ou néoplasiques des ganglions. Chez 52 malades porteurs d'épithéliomas de la peau et des muqueuses bucco-pharyngée et œsophagienne la réaction a été 42 fois positive et 10 fois négative ; chez 22 malades non cancéreux, 7 fois positive et 15 fois négative ; chez 9 sujets atteints d'affections ganglionnaires (adénopathies, lymphosarcome, leucémie) 5 fois positive et 4 fois négative. En résumé, un nombre élevé de réactions positives exactes chez les cancéreux, mais impossibilité de tenir compte des données obtenues, le nombre des réactions positives fausses chez les non cancéreux étant lui aussi fort important. Cette notion de la non-spécificité du Botelho, nombre d'auteurs l'ont signalée en y insistant; elle paraît définitivement établie par les travaux de MALKOVA (44), DI MAIO (42), ZOLECKA (83), ROFFO et CORREA (62), VIOLATO (80), TANASESCU et NICODIM (72), ACEVEDO (3).

En dépit de son imperfection, la réaction de BOTELHO avait cependant donné des résultats tels que certains ont pensé que des améliorations techniques pourraient en accroître la valeur. Leurs recherches ont effectivement montré qu'elle était perfectible. DOURIS et BECK (16), estimant que le plus grave défaut du BOTELHO est de n'envisager que des résultats qualitatifs, se sont efforcés de mettre au point une technique susceptible d'indiquer par des chiffres le taux de précipitation, caractéristique de la positivité.

Ils ont, en conséquence, proposé de déterminer ce taux par dosage — au moyen d'une solution d'hyposulfite de soude — de l'iode restant en excès à la fin de la réaction. ITCHIKAWA (34), frappé du rôle joué par la teneur en albumine et globuline des sérums examinés, a apporté à la réaction les modifications suivantes, susceptibles, d'après lui, d'éviter nombre d'erreurs : « on détermine tout d'abord la teneur en albumine et globuline par le réfractomètre et le viscosimètre. Un BOTELHO positif dans un sérum contenant un pourcentage d'albumine plus élevé que normalement est certainement exact. Un BOTELHO négatif dans un sérum hyperalbuminurique est douteux ; il faut refaire la réaction après avoir réduit l'albumine à son taux normal; les résultats sont alors d'une exactitude absolue. De même, lorsque la réaction est positive et que la teneur en globuline est augmentée, il convient de réopérer après avoir ramené le sérum à son taux normal de globuline : les indications fournies par cette seconde réaction peuvent être tenues pour certainement exactes. »

Il est possible qu'ainsi modifiée la réaction de BOTELHO gagne en spécificité ce qu'elle perd en facilité d'exécution. Mais on peut croire que seule la connaissance exacte de son mécanisme permettra peut-être de l'améliorer. En dépit de travaux multiples, ce mécanisme reste obscur. Tout d'abord, à la suite des recherches de CABANIS et FOULQUIER (7), la réaction avait été attribuée

à l'urée sanguine. FRY (25) a montré qu'il n'y avait aucun parallélisme entre les deux phénomènes et SURMONT, TIPREZ et DUART (70) ont confirmé le fait. Par contre, les mêmes auteurs (71) ont noté que les sérums à BOTELHO positif étaient toujours des sérums à pouvoir antitryptique élevé. Pour ROUSSY et PEYRE (67), la réaction «semble en rapport avec la teneur en albumine des sérums examinés et dépendrait vraisemblablement des modifications qualitatives et quantitatives des protéiques sanguins»; pour FICHERA (20) elle est liée à une augmentation de la sérogobuline absolue ou relative par rapport au taux des albumines; pour GUILLEROT (30) le rôle principal est joué par le rapport sérine-globuline, complété par un facteur, difficile à élucider, de l'ordre charge électrique des colloïdes sériques, modification du rapport lipo-protéique, action des nucléo-protéides; pour LOISELEUR et MOREL (41), elle intéresse exclusivement la liaison euglobuline-sérine. En opposition plus ou moins absolue avec ces théories, signalons celle de FALUDI (19), d'après laquelle le précipité dénué de valeur spécifique est sans rapport avec le quotient des albumines, et celles de PALMIERI (50) et MALAGUTI (43) pour qui la réaction est positive dans tous les cas où une hydrémie plus ou moins marquée entraîne une diminution du taux des albumines sanguines.

B. Réaction de l'albumine A de Kahn. — HERBERT KAHN (35) a proposé en 1923 une méthode séro-diagnostique du cancer, basée sur la précipitation des albumines, à laquelle il a donné le nom de réaction de l'albumine A. La technique initiale était la suivante : des feuilles minces de papier-filtre imbibées de quelques gouttes de sang sont, après dessiccation, plongées dans une solution de sulfate d'ammonium titré à 37,2 p. 100. Après extraction à 26° au bain-marie, on enlève les feuilles de papier et on porte à l'ébullition les tubes contenant la solution parfaitement claire. Si, après refroidissement, la solution est devenue trouble, la réaction est négative; s'il n'y pas a de trouble ou seulement une opalescence légère, la réaction est positive. Cette méthode, d'après KAHN, permettrait « de doser approximativement la partie la plus hydrophile de l'albumine du sang (albumine A), à son avis, fortement diminuée dans le sang des cancéreux ». Des recherches de contrôle ayant montré que la réaction, positive dans les cas de tumeurs malignes, l'était aussi dans toute une série d'états pathologiques sans rapport avec le cancer, KAHN (36) en 1927 a proposé une modification de technique susceptible de diminuer les causes d'erreurs. « $0^{cc},07$ de sérum sanguin sont desséchés sur une feuille de papier-filtre, pendant quinze minutes à 26°, dans un vase contenant du pentoxyde de phosphore, puis extraits pendant dix minutes à 26° dans 7 centimètres cubes d'une solution de sulfate d'AzH^3 à 37,15 p. 100. L'extrait est coagulé au bain-marie bouillant ; à l'aide d'un opalomètre on apprécie exactement l'importance du trouble obtenu après refroidissement. » Par la méthode de KAHN ainsi modifiée le pourcentage d'exactitude des résultats a été nettement amélioré, mais il semble bien qu'on soit loin encore de la spécificité désirée. FRÉGONNEAU (22), sur 19 épithéliomas certains, a eu 17 réactions positives et 2 négatives ; sur 2 lymphosarcomes, 2 réactions positives ; sur 31 cas d'affections non cancéreuses, 27 résultats négatifs, 2 positifs et 2 douteux ; 2 cas de grossesse ont donné : 1 résultat positif et 1 résultat négatif. TINOZZI (75) a étudié la néo-réaction de KAHN sur 52 cancéreux, 47 malades non cancéreux et 10 personnes normales. Chez les premiers, il a eu 80 p. 100 de résultats exacts ; mais chez les non cancéreux la réaction n'a été négative que dans 77 p. 100 des cas et un sujet normal a eu une réaction positive. MENASCI (45) et CANDELA (9) ont eu un nombre élevé de fausses positives chez des sujets indemnes de tumeurs malignes. Les recherches de FLECK (21) ont porté sur 102 cas de cancer et 262 cas d'affections non malignes. Les 102 sérums de cancéreux ont donné 69 résultats positifs (67,65 p. 100 d'exactitude) 28 résultats négatifs (27,45 p. 100 d'erreur), 5 résultats douteux. Les réactions étaient positives dans les cas de tumeurs malignes accompagnées de métastases et de cachexie. Les tumeurs n'ayant pas encore retenti sur l'état général donnaient des réactions négatives. Dans le groupe des « non-cancers » il y eut 21,4 p. 100 de résultats positifs, 6,5 p. 100 de douteux, 72,1 p. 100 de négatifs. La tuberculose pulmonaire évolutive, les maladies infectieuses aiguës, l'artériosclérose donnèrent des réactions positives. Ces résultats ont amené FLECK à conclure que la réaction de KAHN modifiée, « négative dans 30 p. 100 environ des cas de cancer certain, positive dans 20 p. 100 des autres maladies, par ailleurs d'une technique difficile, n'est pas utilisable en pratique pour le diagnostic des tumeurs malignes ».

C. Réaction de Wigand. — Dérivant d'un principe analogue à celui de BOTELHO, la réaction de WIGAND (82) consiste à ajouter dans une série de tubes contenant 2 centimètres cubes de sérum, dilué en progression géométrique, 1 centimètre cube de solution fraîche et filtrée de tanin à

1 p. 100 et trois gouttes de solution de fuchsine phéniquée très diluée. On examine après douze ou vingt-quatre heures le dépôt produit. Chez les cancéreux on obtient une précipitation à des taux de dilution où elle ne se rencontre pas chez les non cancéreux. Pour WIGAND, la réaction ne met pas en évidence des substances protéiques, spécifiques du cancer ; elle est l'expression d'un comportement physico-chimique modifié des substances protéiques du sérum. Avec la réaction de WIGAND, SURANYI (36) a étudié 82 sérums dont 26 de cancéreux. Ces derniers ont donné 22 réactions positives, 1 douteuse et 3 négatives. Les 56 autres cas comprenaient des sérums de tuberculeux, de diabétiques, de rhumatisants, de syphilitiques. Toutes les réactions ont été négatives à l'exception de 7 concernant des tuberculeux pulmonaires au début. Plus médiocres encore que ces résultats, qui établissent cependant la non-spécificité de la méthode de WIGAND, ont été ceux obtenus par BOTH (6). Pour celui-ci, elle ne permet pas de diagnostiquer un cancer au début ; positive dans les tumeurs maligues très étendues, elle l'est également d'une façon constante dans les derniers mois de la grossesse.

D. **Réaction de Vercelloti et Pavesi.** — Pas plus que les précédentes, la réaction proposée par VERCELLOTTI et PAVESI (77) n'offre un caractère réel de spécificité. A 5 centimètres cubes de sang total, les auteurs ajoutent 5 centimètres cubes d'eau ordinaire. Après trituration on filtre et au liquide ainsi obtenu on ajoute 12 centimètres cubes de nitrochloraldéhyde-glycérine par 2 centimètres cubes de filtrat. Avec un sang normal, au bout de quelques heures on constate un précipité floconneux, surmonté d'un liquide transparent grenat ou rouge-cerise; avec un sang de cancéreux le précipité fait défaut et le liquide surnageant est jaune paille ou marron. Avec leur méthode, VERCELLOTTI et PAVESI ont eu 81,07 p. 100 de résultats exacts dans les cas de tumeurs malignes, mais un nombre important de maladies non cancéreuses ont donné des réactions positives.

E. **Réaction du rouge neutre de Roffo.** — La différence de coloration présentée par des sérums de rats cancéreux et non cancéreux auxquels il avait ajouté cinq gouttes d'une solution de rouge neutre à 0,5 p. 100, a conduit ROFFO (64) en 1925 à rechercher si cette différence n'existait pas chez l'homme, puis, l'ayant constatée, à en faire la base d'une méthode séro-diagnostique des tumeurs malignes. La réaction, très simple, consiste (59, 60, 61) à ajouter à 1 centimètre cube de sérum tout à fait clair cinq gouttes d'une solution de rouge neutre de GRUBLER à 1 p. 1 000. Avec un sérum normal on ne constate pas de changement de coloration, le mélange reste jaunâtre ; s'il s'agit au contraire d'un sérum cancéreux, on voit se développer une coloration rouge caractéristique. En cas de résultats douteux, il suffit de renouveler l'opération sur du sérum additionné de 1 centimètre cube d'eau distillée ; il devient alors facile d'apprécier les différences de tonalité. Dans les mains de ROFFO et de ses élèves, la méthode semble avoir donné d'excellents résultats, très supérieurs à celle du BOTELHO avec laquelle ils l'ont souvent comparée. ROFFO et CORREA (62) ont eu chez des malades porteurs de tumeurs malignes 83 réactions positives sur 100 et 17 négatives ; chez des malades atteints d'affections non néoplasiques, 100 réactions négatives sur 100 alors que, pour les mêmes malades, le BOTELHO donnait un pourcentage d'erreur atteignant 48 p. 100. PILAR et ENCINA (54) ont obtenu 63,85 p. 100 de résultats exacts chez les cancéreux ; l'examen de 301 sérums de malades non porteurs de tumeurs malignes leur a donné seulement 1,2 p. 100 de résultats positifs. Ils concluent sur ces chiffres à la spécificité de la réaction au rouge neutre et à sa valeur comme moyen de diagnostic précoce du cancer. Même opinion avec CARRANZA (11), dont la statistique porte sur plus de 4 000 cas comprenant des sujets atteints d'affections non cancéreuses et des malades porteurs de tumeurs bénignes ou malignes, à l'exclusion toutefois des néoplasmes cutanés. 814 sérums de cancéreux ont donné 532 réactions positives (65,36 p. 100) et 282 négatives (34,64 p. 100). 108 sérums de porteurs de tumeurs bénignes ont fourni 101 réactions négatives (93 p. 100) et 7 positives. 3 067 essais portant sur des sérums de malades atteints des affections les plus diverses — cancer excepté — ont donné 3 044 réactions négatives et 23 positives, dont quelques-unes très faiblement. Se basant sur ces résultats, CARRANZA estime que la réaction de ROFFO, tant à cause de sa technique simple que de sa quasi-spécificité, doit prendre rang parmi les méthodes courantes du diagnostic de laboratoire. CALDERON (8), enfin, a établi qu'outre sa valeur diagnostique la réaction de ROFFO possédait une réelle importance pronostique et qu'en la répétant, après opération radicale de tumeur maligne, il était possible, suivant le résultat obtenu, d'affirmer la guérison ou de prévoir une métastase ou une récidive.

Ces opinions favorables, il convient de le noter, sont exclusivement émises par les élèves de ROFFO. Les expériences de contrôle — en dehors de celles de l'École argentine — ont abouti à des résultats infiniment moins brillants. PETTINARI (52) a

étudié la réaction dans 12 cas d'affections néoplasiques malignes et dans 15 cas d'affections chirurgicales diverses. Les constatations faites ont été décevantes, la méthode est sans constance et sans spécificité. A ROSSI (65), la réaction a paru si dénuée d'intérêt qu'il l'a rapidement et complètement abandonnée.

Les observations de HILAROWICZ et de JANKOWSKA-HILAROWICZ (33) leur ont montré la non-spécifité absolue de la technique de ROFFO. La réaction n'est positive que dans une partie des cancers avancés ; par contre, elle est aussi positive dans les maladies les plus diverses, notamment d'une façon constante dans la tuberculose pulmonaire. Cette opinion défavorable est également celle de BAJO (4) à qui, dans 10 cas de cancers certains, la méthode du rouge neutre n'a donné que 5 résultats positifs, le pourcentage d'exactitude étant par ailleurs peu satisfaisant chez les témoins non cancéreux ; celle aussi de ACEVEDO (3), qui la déclare supérieure peut-être à la méthode de BOTELHO, mais sans valeur spécifique.

Par ailleurs, le mécanisme de la réaction reste encore mal élucidé. ROFFO et DEGIORGI (63) avaient pensé qu'elle pouvait être en rapport avec les variations du *p*H sanguin. Des recherches expérimentales leur ont montré qu'il n'en était rien. Pour CORREA (15), c'est aux lipoïdes qu'il faut attribuer le rôle essentiel. Ils augmentent le coefficient de solubilité de CO^2 et diminuent le pouvoir tampon du sérum. Ce processus est nécessaire pour obtenir une réaction positive, celle-ci devenant négative si on élimine secondairement le CO^2 du sérum. Pour HILAROWICZ (33) la base de la réaction est la suivante : la couleur de l'ensemble sérum-rouge neutre dépend en partie du *p*H, mais surtout des substances protéiques du sérum. Les sérums pathologiques donnent la coloration rouge en raison de leur forte teneur en globuline. Il s'agit vraisemblablement d'adsorption des cathions du rouge neutre à l'anion globuline. Pour ACEDEVO (3), la réaction dépend de changements physico-chimiques dans les colloïdes ; pour MEYER (48), elle est due aux produits de désintégration des tumeurs malignes.

F. **Réaction de Vernes.** — Tout récemment, VERNES, BRICQ et GAGER (78), en collaboration avec CHAUCHARD (79), ont apporté les premiers résultats de longues recherches destinées à mettre au point une méthode de séro-diagnostic du cancer. Le phénomène suivant a servi de base à leurs essais : « Si l'on distribue dans une série de tubes du sérum humain normal, puis un réactif, capable de provoquer un trouble dans le mélange, l'un des deux éléments restant en quantité fixe, l'autre croissant régulièrement, le trouble n'augmente pas d'une manière continue avec la dose, mais présente des alternatives d'accroissement et de diminution suivant une courbe ondulée qui peut être à plusieurs dômes. L'intensité du trouble dans chaque tube peut être commodément mesurée au photomètre. Lorsque, dans les mêmes conditions d'expérience, on substitue au sérum normal un sérum pathologique, l'emploi d'un réactif approprié détermine une déformation de la courbe. » Le problème consiste donc à trouver le réactif optimum capable de provoquer l'écart maximum entre l'écart du sérum pathologique et celui du sérum normal. VERNES a montré que pour la syphilis ce réactif optimum était le péréthynol, pour la tuberculose la résorcine. D'après ses recherches et celles de ses collaborateurs, il semble qu'en ce qui concerne le cancer, les meilleurs résultats soient fournis par les sels de cuivre. Des essais portant sur 2 300 sérums ont montré que les indications fournies par la méthode sérologique, ainsi mise au point, concordent avec la clinique dans :

77 p. 100 des cas, quand on utilise l'acétate de cuivre à faible concentration ;

81 p. 100 des cas, quand on utilise l'acétate de cuivre concentré.

Par ailleurs, la proportion des sérums présumés être ceux de sujets non cancéreux et se comportant comme s'ils l'étaient, a été de :

29 p. 100 avec l'acétate de cuivre dilué ;

16 p. 100 avec l'acétate condensé.

Toute récente, la réaction de VERNES pour le cancer n'a pas encore subi l'épreuve des recherches de contrôle qui seules permettront de la juger.

G. **Méthode de Douris et Giquel.** — Encore qu'elle n'ait guère suscité d'épreuves de contrôle, cette méthode mérite d'être signalée à cause de son extraordinaire simplicité. « Le sérum sanguin, écrivent DOURIS ET GIQUEL (17), est un milieu constitué surtout par des matières albuminoïdes en équilibre avec une certaine concentration en substances salines et en particulier en chlorure de sodium. Cet équilibre, assez stable dans le sérum normal, résiste à de petites variations dans la concentration des substances salines ou dans les proportions respectives des deux catégories de constituants. Il n'en est plus de même lorsque le sérum provient d'un individu syphilitique, tuberculeux ou cancéreux. » Ce déséquilibre — nous l'avons vu à propos des précédentes réactions — peut être mis en évidence par de nombreux réactifs de composition plus ou moins complexe. A ceux-ci, les auteurs ont substitué tout simplement l'eau distillée. Ajoutée au sérum, elle détermine, par abaissement de la concentration saline, la

précipitation des globulines. En outre, pour évaluer numériquement les résultats, au lieu de comparer les troubles produits par l'eau distillée dans un sérum normal et dans un sérum pathologique, ils ont voulu tenir compte de l'état initial propre à chaque sérum et ils ont constitué un témoin de comparaison formé par une dilution de sérum dans les mêmes proportions, au moyen d'une solution de cholorure de sodium à 9 p. 1 000 qui le maintient dans sa stabilité primitive. DOURIS et GIQUEL ont pu établir que la différence de précipitation évaluée en centièmes de densité photométrique entre un sérum additionné d'eau distillée et un sérum additionné d'eau salée était nulle pour les sérums normaux, oscillait entre 0 et 3 pour les maladies n'entraînant pas d'altérations physico-chimiques du sang, était comprise entre 3 et 10 pour les sérums syphilitiques, enfin avoisinait ou dépassait 10 pour les sérums cancéreux. Une réaction d'une telle simplicité mériterait d'être reprise et contrôlée.

H. **Réaction de la méiostagmine précipitante.** — ASCOLI et IZAR (2) avaient observé, il y a plus de vingt ans, qu'en mélangeant du sérum cancéreux avec un antigène spécial, dans des proportions déterminées, on provoquait un abaissement de la tension superficielle, appréciable au stalagmomètre, et ils avaient proposé sous le nom de méiostagmine stalagmométrique une réaction séro-diagnostique du cancer, basée sur cette constatation. Ultérieurement, IZAR a apporté à la méthode des modifications techniques qui ont abouti à la mise au point de la méiostagmine précipitante. « $0^{cc},3$ d'une solution mère d'acide ricinolique sont dilués à 10 p. 100 dans de l'alcool méthylique exempt d'acétone. 1 centimètre cube de cette dilution est additionné d'abord d'eau distillée (2 centimètres cubes) puis de solution chlorurée sodique (7 centimètres cubes). Pour pratiquer la réaction, on ajoute 1 centimètre cube de ce mélange à 2 centimètres cubes de sérum frais non hémolysé et on laisse le tout à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures. Au bout de ce temps, les sérums non cancéreux ne présentent qu'une légère opalescence, tandis que les sérums cancéreux montrent dans un liquide clair une suspension de floculats plus ou moins fins. » Bien qu'ancienne déjà et étudiée surtout de 1911 à 1914, la méiostogmine précipitante a été, en ces dernières années, l'objet de quelques travaux importants. ROSSI (65) notamment a signalé qu'elle lui avait donné avec le sérum de malades porteurs de tumeurs malignes 92 p. 100 de réactions positives et avec le sérum de sujets non cancéreux seulement 8 p. 100 de réactions erronées. Il considère la méthode d'IZAR comme supérieure à toute autre, encore qu'elle ne soit pas réellement spécifique. SCONTRINO (68) a expérimenté sur 27 sérums non cancéreux et 67 sérums cancéreux (35 cancers de l'appareil génital féminin, 27 cancers extragénitaux, 6 sarcomes). Les meilleurs résultats obtenus l'ont été dans les cas de cancer utérin (80 p. 100 d'exactitude) et les sarcomes (75 p. 100) ; mais la réaction s'est montrée positive après la narcose à l'éther et dans les lésions spécifiques. WATERMAN (81) a trouvé la réaction positive dans 55 p. 100 des cas de cancers de la peau, des muqueuses ou du sein ; 75 p. 100 des cas de cancers de l'utérus ; 94 p. 100 des cas de cancers du tube digestif ; 100 p. 100 des cas de cancers du squelette ; mais il a eu un nombre important de fausses positives chez des sujets atteints d'affections sans rapport avec les tumeurs malignes.

Signalons enfin que l'abaissement de la tension superficielle pouvant être obtenue avec d'autres corps que l'acide ricinolique, GREVE (28) a proposé de remplacer celui-ci par l'acide capronique, plus stable. Les résultats donnés par cette réaction d'IZAR modifiée n'ont pas été meilleurs que ceux fournis par la technique originale de la méiostagmine précipitante.

La non-spécificité de la méiostagmine-réaction n'est donc pas douteuse. ASCOLI (1) lui-même l'admet, mais il pense que son exactitude est suffisante pour, en clinique, aider au diagnostic différentiel. « On ne peut condamner une méthode sérologique parce qu'elle n'est pas absolument spécifique. La réaction de WASSERMANN, elle-même, donne parfois des résultats erronés. »

II. — Réactions d'ordre bio-physiologique.

« Le sérum des cancéreux contenant de toute évidence des produits de désintégration provenant des cellules néoplasiques, il était logique d'admettre que le sérum devait renfermer des anticorps spécifiques. Aussi nombre d'auteurs ont-ils pensé que la méthode de la déviation du complément, extrêmement sensible, pouvait permettre de mettre en évidence ces anticorps » (66). Elle a d'abord été tentée avec des antigènes à base de tumeurs ou de sang de cancéreux, et, depuis les travaux initiaux de RANZI (56) et de RAVENNA (57), les tentatives de cet ordre — nous avons antérieurement signalé les principales (38) — ont été multiples et couronnées de peu de succès. Cependant, en 1925 FRY (24, 26, 27) a poursuivi dans cette voie des recherches qui ont abouti à la mise au point d'une méthode nouvelle.

A. **Réaction de Fry.** — En partant d'un can-

cer du sein, stérile, séparé des tissus adjacents et coupé en tranches, on obtient un extrait tumoral insoluble dans les solutions salines et dans l'acétone, soluble dans l'alcool. Les sérums à examiner sont chauffés pendant une demi-heure à 55°, puis dilués à des taux variables avec de l'eau physiologique. On ajoute dans chacune des solutions ainsi obtenues 1 centimètre cube d'extrait tumoral antigénique et $0^{cc},1$ de cholestérol à 1 p. 100. Le tout est porté au bain-marie à 37° pendant trois heures. La lecture des résultats se fait après trois et dix-huit heures. Une floculation, bien visible à l'œil nu, indique un résultat positif. Avec cette réaction, FRY dans 494 cas de cancers a eu 357 résultats justes (72,3 p. 100) ; les cancers des organes abdominaux, inaccessibles à la biopsie, ont donné le plus fort pourcentage de positivité ; au contraire les petites tumeurs bien localisées, celles du sein et du rectum n'ont pu être décelées dans près de la moitié des cas. La réaction pratiquée chez 506 témoins a donné 391 résultats corrects (77,3 p. 100). Presque toujours négative chez les sujets normaux et les femmes enceintes, elle a par contre été positive dans un certain nombre de cas de tuberculose, de syphilis, de suppuration. L'ablation chirurgicale, le traitement par le radium ont souvent rendu négative une réaction primitivement positive. PIOTROWSKI (55), étudiant comparativement les réactions de BOTELHO et de FRY sur des sérums de sujets non cancéreux, a eu, avec la première 91,6 p. 100 de résultats exacts, et seulement 81,4 p. 100 avec la seconde. Encore qu'il estime prématuré de tirer une conclusion des constatations faites, il avoue, bien que les résultats obtenus soient moins bons, sa préférence pour la réaction de floculation. Par contre, CERUTTI et BIANCALANA (12) dénient à la méthode de FRY toute valeur diagnostique.

B. Réaction de Lehmann-Facius. — Analogue dans son principe à la réaction de FRY, mais pratiquée avec un antigène dont LEHMANN-FACIUS (40) n'a pas révélé la composition, cette réaction n'a guère été expérimentée que par son auteur. Le simple fait que dans sept cas de grossesse il l'a trouvée cinq fois positive permet de faire toute réserve sur sa valeur.

C. Réaction de Clemente. — Bien qu'il ne soit pas certain qu'elle traduise un phénomène d'immunité — peut-être n'est-elle qu'une manifestation d'un trouble de l'équilibre lipoïdo-protéino colloïdal, — la réaction préconisée par CLEMENTE (13) se rapproche des précédentes au moins par des analogies de technique.

Elle consiste à mettre en contact le sérum à examiner avec un extrait antigénique préparé suivant une technique spéciale à partir d'un cancer du sein. La réaction est positive quand on obtient au niveau de contact des deux liquides la formation d'un précipité annulaire. Dans 10 cas de cancers, CLEMENTE a obtenu une réaction positive ; 32 cas d'affections chirurgicales non néoplasiques et notamment des tumeurs bénignes de l'ovaire et de l'utérus ont donné des réactions négatives. Par contre, un certain nombre de fausses positives ont été trouvées chez des femmes en état de grossesse avancée. Aucun travail de contrôle n'est encore venu infirmer ou confirmer les résultats de CLEMENTE.

Les causes d'erreurs dans ces méthodes basées sur la réaction de déviation du complément sont nombreuses : l'une des plus importantes est l'infection toujours possible des fragments tumoraux qui servent à la préparation de l'antigène. MONDAIN, DOURIS et BECK (49) l'ont bien établi à propos de la réaction de THOMAS et BINETTI (74). Ces derniers avaient indiqué qu'il est possible de distinguer le sérum cancéreux du sérum normal, d'après la rapidité avec laquelle un mélange sérum plus extrait de tumeur en solution hydrosulfurique décolore le bleu de méthylène. Ils avaient attribué cette propriété à un pouvoir réducteur particulier du sérum cancéreux. S'étant attachés à vérifier ce mécanisme, MONDAIN, DOURIS et BECK (49) arrivèrent à des conclusions singulièrement différentes. Ils constatèrent, en effet, que certains sérums âgés, conservés sans précautions antiseptiques et où l'examen bactériologique mettait en évidence la présence de microbes de la putréfaction, décoloraient le bleu de méthylène dans le temps indiqué par THOMAS et BINETTI sans qu'il soit besoin d'ajouter d'extrait cancéreux. Dans ces conditions, il y avait lieu de supposer que l'intervention microbienne jouait un rôle essentiel dans la réaction. MONDAIN, DOURIS et BECK l'établirent en mettant expérimentalement en évidence les deux faits suivants : 1° les sérums frais non contaminés ne décolorent pas à eux seuls le bleu de méthylène ; 2° l'extrait néoplasique utilisé par THOMAS et BINETTI est une véritable culture microbienne. A lui seul, il détermine la réduction du bleu, réduction qu'on peut par ailleurs obtenir semblablement avec des cultures microbiennes en milieux divers.

Bien que, comme l'a noté ROUSSY (66), « l'existence dans le sérum des cancéreux de ferments et d'antiferments ait été sujette à de nombreuses controverses, elle a inspiré un certain nombre de réactions sérologiques destinées à mettre en évidence ces ferments et antiferments plus ou moins hypothétiques ». L'une des plus anciennes et des

plus étudiées est la réaction d'ABDERHALDEN. Selon la conception d'ABDERHALDEN, l'introduction dans le sang d'éléments anormaux, à un état moléculaire impropre à leur assimilation par les cellules de l'organisme ou à leur élimination par le rein, provoquerait l'apparition de ferments digestifs spéciaux, ferments de défense décomposant par hydrolyse ces éléments en peptones, albumoses ou acides aminés. Appliquée d'abord au diagnostic de la grossesse, la réaction d'ABDERHALDEN l'a été à celui du cancer et, par une technique infiniment compliquée et délicate, on s'est efforcé de déceler les produits dialysables de dédoublement obtenus par le mélange d'un sérum cancéreux avec du tissu cancéreux, lavé et bouilli en solution acétique. Le dosage comparatif des produits de dédoublement contenus dans un tube renfermant sérum normal et tissu cancéreux permettait de mettre en valeur la différence et de préciser le diagnostic. En dépit des résultats intéressants qu'elle fournissait, la réaction d'ABDERHALDEN avec ses deux techniques — technique optique et technique de la dialyse — ne pouvait être, à cause de la difficulté de son exécution, qu'une méthode d'exception. La lecture interférométrique des résultats l'a rendue pratique.

D. **Réaction d'Abderhalden combinée à l'interférométrie.** — Préconisé par HIRSCH, l'emploi de l'interféromètre permet de constater commodément et avec précision les différences de concentration. Le principe est le suivant : un rayon lumineux rencontre dans sa marche un récipient divisé en deux chambres contenant des liquides; si la concentration de ces liquides est identique, les faisceaux qui traversent les deux chambres se confondent ; si les chambres contiennent des solutions de concentration différente, l'un des faisceaux est dévié par rapport à l'autre et l'importance de cet écart, appréciable grâce à une vis micrométrique, traduit en chiffres la différence de concentration des liquides. D'après GROSMAND (29), la technique de l'examen est la suivante : le sérum, exsudé de 30 centimètres cubes de sang, est introduit dans un tube, fermé par un bouchon en caoutchouc, centrifugé pendant dix minutes et additionné, dans un but antiseptique, de quelques gouttes d'une solution de chlorhydrate de vuzine. Le sérum vuziné est ensuite réparti dans une série de tubes, les uns contenant, les autres ne contenant pas de tissu tumoral ($0^{gr},005$ environ). Fermés par des bouchons de caoutchouc, pour éviter une concentration par évaporation, la totalité des tubes est laissée à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures, puis, après centrifugation, on procède à l'examen interférométrique. Pour cela on introduit, dans une chambre de l'appareil, le sérum qui a été en contact avec le tissu cancéreux, dans l'autre le sérum isolé, et on mesure la déviation résultant de la différence de concentration. Elle peut être très forte (15 à 30 divisions), forte (10 à 15 divisions), faible (6 à 10 divisions). Dans les deux premiers cas le diagnostic de cancer est certain, l'importance de la déviation étant par ailleurs fonction de l'étendue de la tumeur. La méthode de HIRSCH est d'application délicate : la chambre de l'interféromètre doit être d'une propreté rigoureuse ; la moindre impureté du prisme, une toute petite bulle d'air peuvent faire dévier le faisceau, augmenter le nombre des divisions et donner lieu à une fausse interprétation. Par ailleurs, la préparation des extraits tumoraux exige des soins spéciaux. Quoi qu'il en soit, appliquée au diagnostic des cancers de l'utérus, elle a donné à HIRSCH, dans 75 p. 100 des cas, des résultats positifs confirmés par l'histo-pathologie. En outre, chez tous les malades où cet auteur l'a utilisée pour le diagnostic différentiel du cancer et de l'ulcère de l'estomac, ses données ont été confirmées par les contatations post-opératoires ou nécropsiques. EIGER, GROSMANN et KLEMCZINSKI (18) ont obtenu avec l'interférométrie 12 réactions positives dans 12 cas de cancers de l'utérus, et l'un de ces expérimentateurs estime qu'elle est destinée à un grand avenir et qu'il faut tendre à la généraliser. Nombre d'auteurs en ont, par contre, une opinion singulièrement moins favorable. KUSTER et KOULEN (37) ont insisté sur les multiples sources d'erreurs qu'elle comporte. TINOZZI (76) a pratiqué 214 recherches interférométriques sur 113 cancéreux, 30 sujets bien portants, 71 malades non cancéreux. Chez les premiers il y a eu : résultats positifs 60 p. 100, négatifs 23 p. 100, douteux 18 p. 100 ; chez les sujets normaux et chez les malades non cancéreux, résultats négatifs 65 p. 100, positifs 17 p. 100, douteux 18 p. 100. Dans ces conditions, il ne saurait donner un avis favorable quant à la valeur de la réaction. Elle présente de grandes difficultés techniques ; les erreurs importantes y sont faciles, le nombre des résultats douteux est élevé. Pour HAYNES (32), la technique de HIRSCH comporte trop de causes d'erreurs pour qu'on puisse en tirer des données utiles. CARMINATI (10), à la suite de recherches sur le sang des cancéreux et de nombreuses tentatives de contrôle, faites soit en substituant, aux sérums contenant des ferments lytiques, des liquides divers en états physiques variés, soit en remplaçant les extraits d'organes par des substances chimiques inertes — tout cela afin de

vérifier si les facteursphysico-chimiques habituels ne viennent pas troubler la lecture de l'interféromètre ou simuler des désintégrations spécifiques du sérum, — a abouti aux conclusions sui vantes : « L'interférométrie, avec les techniques actuelles, ne paraît point apte à fournir des éléments pour le diagnostic des tumeurs en particulier et en général pour le diagnostic de l'activité fermentative du sérum; l'interférométrie donne une vision trop étroite des phénomènes physiques pour permettre de relever une zone de spécificité dans l'action réciproque éventuelle des tissus et du sérum. »

E. **Enzymo-réaction.** — L'enzymo-réaction consiste essentiellement à observer l'action d'un sérum sur un désintégrat cellulaire et à noter le temps mis par ce sérum pour réaliser la digestion du désintégrat, les conditions techniques étant telles que cette digestion ne puisse dépasser le stade amino-acide. Le sérum cancéreux, à cause des ferments qu'il est censé renfermer, effectuerait cette transformation physiologique en un temps beaucoup plus court que le sérum normal MENITTI (47) a étudié l'enzymo-réaction dans 44 cas en utilisant la toxine tuberculeuse, le foie normal, le foie syphilitique, des produits de désintégration épithéliomateux ou sarcomateux. Les résultats ont été positifs dans 26 cas ; l'examen opératoire ou anatomo-pathologique a démontré que dans 22 cas il s'agissait bien de cancer ; dans 3 cas il n'y eut pas de vérification possible ; la dernière réaction positive fut donnée par le sérum d'une femme porteuse d'un fibro-myome utérin. Par contre, dans les sérums de contrôle, l'enzymoréaction donna des résultats positifs chez cinq tuberculeux avérés et chez cinq syphilitiques. RÉBAUDI (58), en partant d'un désintégrat de tissu épithéliomateux, a observé que l'addition de quantités même très faibles de sérum cancéreux avançait la digestion de ce désintégrat et que, dans les vingt-quatre heures suivantes, on le trouvait non plus à l'état d'ultra-peptone, mais à l'état d'amino-acide. Il a proposé pour mettre en évidence ce phénomène, dû selon lui à des ferments spécifiques, d'employer la ninhydrine. Utilisant l'enzymo-réaction suivant la technique de REBAUDI (58), différents auteurs — le fait est rapporté par REBAUDI lui-même — ont examiné 297 sérums de sujets porteurs de tumeurs malignes cliniquement ou histologiquement vérifiées ; 266 fois la réaction a été positive et 31 fois négative ; chez les sujets atteints de lésions épithéliomateuses de la peau on a obtenu 83 p. 100 de résultats positifs, chiffres très supérieurs à ceux donnés habituellement par les méthodes sérodiagnostiques du cancer. Enfin, faits importants : d'une part les réactions positives sont exceptionnelles dans les cas de grossesse et de syphilis, d'autre part la réaction est d'autant plus nette que le néoplasme est de plus récente formation. Semblables conclusions méritent, avant d'être adoptées, une sérieuse confirmation.

F. **Réaction de Freund-Kaminer.** — Les réactions que nous venons d'étudier sont basées sur la présence dans le sérum des cancéreux de ferments spécifiques. D'autres au contraire reposent sur la disparition dans ces sérums des ferments contenus dans les sérums normaux. La réaction proposée en 1910 par FREUND et KAMINER (80) en est le type.

Elle consiste essentiellement à faire une émulsion de cellules cancéreuses dans le sérum à examiner. Cette émulsion est portée à l'étuve à 40° pendant vingt-quatre heures. Après ce temps, on fait un examen microscopique. Si on retrouve les cellules cancéreuses intactes et en nombre à peu près égal à ce qu'il était au début de l'expérience, on conclut que le sérum provient d'un sujet cancéreux. Si, au contraire, les cellules sont altérées et que leur nombre soit réduit de 50 p. 100, on admet l'absence de cancer. Une modification technique de la méthode initiale de FREUND-KAMINER a été proposée en 1925 par PICCALUGA (53). Elle a surtout consisté à remplacer les numérations cellulaires, qui permettent d'apprécier la cytolyse, par l'examen interférométrique. En dépit des médiocres résultats qu'elle avait donnés jadis, l'étude de la réaction de FREUND-KAMINER a été reprise récemment par quelques auteurs. PERACCHIA (51) a constaté que 26 sérums de malades porteurs de sarcome ne donnaient pas de cytolyse. Celle-ci était au contraire intense avec le sérum de sujets jeunes, sains ; toutefois, il a noté que le pouvoir cytolytique diminuait avec l'âge et disparaissait à partir de quarante-cinq ans. De plus, à côté de ces résultats favorables, PERACCHIA a eu quatre réactions de FREUND-KAMINER positives chez des sujets atteints d'affections non cancéreuses et des réactions négatives chez quelques malades porteurs de tumeurs malignes vérifiées histologiquement. COMSIA (14) a examiné le sérum de 46 cancéreux et de 104 individus exempts de cancer. Les premiers lui ont donné 63 p. 100 de réactions positives ; chez les seconds la réaction cytolytique a été négative 101 fois, positive seulement 3 fois (môle hydatiforme, ulcère duodénal, malaria). Ce petit nombre de résultats positifs obtenus sur les sérums non cancéreux pousse COMSIA à attribuer à la méthode de FREUND-KAMINER un réel degré de spécificité

et une valeur pratique incontestable dans le diagnostic des tumeurs malignes. Le moins qu'on puisse dire de ces conclusions est qu'elles sont en opposition avec celles de la plupart des autres expérimentateurs.

Du rapide exposé que nous venons de faire, il résulte que, comme l'affirmait déjà WEINBERG en 1910, « l'hémo-diagnostic du cancer n'existe pas encore ». Comme ROUSSY l'a noté, « toutes les recherches pratiquées jusqu'ici en vue d'établir le diagnostic sérologique du cancer présentent, certes, un intérêt documentaire et apportent une contribution théorique à l'étude du mécanisme physio-pathologique de l'envahissement de l'organisme par le cancer ; mais du point de vue sérodiagnostic elles n'ont pour le moment aucune valeur ». Sans doute pour quelques-uns des promoteurs de ces méthodes une réaction sérologique ne saurait être rejetée parce qu'elle n'est pas absolument spécifique et ils font valoir que les résultats du WASSERMANN ne sont pas exacts 100 fois sur 100. Il est vrai que certains syphilitiques ont des WASSERMANN négatifs et que dans quelques affections (malaria, lèpre, scarlatine) on trouve une réaction de fixation du complément positive. Mais ces cas sont exceptionnels et ne prêtent guère à confusion. Tandis qu'avec les méthodes de séro-diagnostic du cancer, les réactions positives chez les non cancéreux atteignent — quelle que soit la méthode utilisée — un pourcentage toujours important et se trouvent dans les maladies les plus banales : tuberculose, syphilis. Là est l'écueil bien plus que dans les réactions négatives données par des sérums de cancéreux avérés. De nouvelles recherches s'imposent donc. Certains, avec MENETRIER (46), pensent qu'elles sont d'avance vouées à l'échec, car « il est aussi illusoire de chercher une réaction spécifique du cancer, ainsi considéré en général et dans toutes ses formes et variétés, que de chercher une cause unique et spécifique du processus cancéreux. Les espèces de cancer sont multiples et, si des réactions spécifiques doivent être trouvées, elles doivent être également multiples et particulières à chaque forme nettement individualisée ». L'opinion de MENETRIER ne supprime pas le problème, elle l'amplifie simplement. Que le séro-diagnostic du cancer doive comporter une ou plusieurs réactions, il n'existe pas à l'heure actuelle ; dans cette voie, tout reste à découvrir.

Bibliographie.

1. ASCOLI (M.), General remarks on serum diagnosis of malignant disease (*Report of intern. confer. cancer*, Londres, 1928, p. 424).
2. ASCOLI (M.) et IZAR (G.), Die Meiostagminereaktion bei bösartigen Geschwülsten (*Münch. mediz. Wochens.*, Munich, 1910, t. LVII, nos 8, p. 403, et 22, p. 1170).
3. ACEVEDO (BENIGNO S.), Die Botelhosche Reaktion und die Roffosche Neutralrotreaktion. Ihr Wert bei den malignen Geschwülsten (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1929, t. XXVIII, no 4, p. 311).
4. BAJO (OTTO), Ueber die Roffosche Reaktion zur Erkennung maligner Tumoren (*Wiener klin. Wochens.*, Vienne, 1927, t. XL, no 5, p. 163).
5. BERNSTEIN et MAISLICH, Diagnostitechskoye snatchénié reaktsiy Botelho pri rakovich sabolévaniyakh (Valeur diagnostique de la réaction de Botelho dans les cancers) (*Troudy Vseoukraïnskovo Syesda Terapevtoff*, Kharkoff, 1926).
6. BOTT (OSKAR), Zur Karzinomdiagnose im Blutserum ; insbesondere eine Nachprüfung der von Wigand Ausgegebensen Methode (*Münch. med. Wochens.*, Munich, 1926, t. LXXII, p. 1959).
7. CABANIS (A.) et FOULQUIER (CH.), Sur un nouveau procédé de séro-diagnostic du cancer (la réaction de Botelho) (*C. R. Soc. biol.*, Paris, 1923, t. LXXXVIII, p. 1011).
8. CALDERON (HECTOR RAMIREZ), La reaccion de Roffo como valor pronostico en el cancer post-operatorio (*Bol. Inst. med. exper.*, Buenos-Aires, 1929, t. V, no 21, p. 213).
9. CANDELA (N.), La reazione dell'albumina A di Kahn per la precoce diagnosi di cancro (*Ann. Ostetr. e Ginec.*, Milan, 1928, t. LXXX, no 10, p. 1935).
10. CARMINATI (V.), Ricerche interferometriche sul siero, con particolare riguardo alla sierodiagnosi dei tumori (*Tumori*, Milan, 1929, t. XV, no 4, p. 421).
11. CARRANZA (FELIPE), Contribucion a la serologia del cancer. Comentarios clinicos sobre la reaccion de Roffo (*Bol. Inst. med. exper.*, Buenos-Aires, 1928, t. IV, no 18, p. 81).
12. CERRUTI et BIANCALANA, Su di una nuova reazione di flocculazione per la sierodiagnosi del cancro (*Minerva medica*, Turin, 1927, t. VII, no 21).
13. CLEMENTE (GIUSEPPE), Contribution à l'étude sérologique du cancer (*Les Néoplasmes*, Paris, 1926, t. V, no 5, p. 294).
14. COMSIA (OVID), La valeur séro-diagnostique de la réaction cytolytique de Freund Kammer (*C. R. Soc. biol.*, t. XCIX, Paris 1928, no 26, p. 898).
15. CORREA (L.-M.), Die Roffosche Krebsreaktion (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1929, t. XXIX, nos 1, 2, p. 112).
16. DOURIS (R.) et BECK (J.), Evaluation quantitative des résultats de la réaction de Botelho pour le séro-diagnostic du cancer (*C. R. Soc. biol.*, Paris, 1927, t. XCVI, no 16, p. 1282).
17. DOURIS (ROGER) et GIQUEL (GEORGES), Méthode de différenciation des sérums pathologiques (cancer, syphilis, tuberculose). Sur les caractères du sérum cancéreux (*C. R. Acad. sciences*, Paris, 1927, t. CCCLXXXIV, no 10, p. 628).
18. EIGER, GROSSMANN et KLEMCZYNSKI, Badania interferometryczne krwi w zastosowaniu do ciazy

raka macicy (Recherches interférométriques dans le sang. Applications au diagnostic du cancer de l'utérus et de la grossesse) (*Gynekologjia Polska*, 1927, t. VI, n° 7).

19. FALUDI, Ueber die Botelhosche Reaktion (*Biosch. Zeitschr.*, 1925, t. CLXXII, p. 116).

20. FICHERA (G.), La réaction de Botelho ; sa signification biologique et clinique (*C. R. Soc. biol.*, Paris, 1925, t. XCVIII, p. 1116).

21. FLECK (M.), Die praktische Bedeutung der Kahnschen Albumin A Reaktion für die Diagnostik bösartiger Geschwülste (*Deutsch. Zeitschr. f. Chir.*, Leipzig, 1929, t. CCXIV, p. 341).

22. FREGONNEAU (W.), Ergebnisse mit der Kahnschen Serodiagnostik der malignen Tumoren nach der verbesserten Technik (*Klin. Wochens.*, Berlin, 1927, t. VI, n° 10, p. 453).

23. FREUND et KAMINER, Ueber die Beziehungen Zwischen Tumorzelle und Blutserum (*Wien. klin. Wochens.*, Vienne, 1910, t. XXXIII, p. 1221).

24. FRY (H.-J.-B.), A new floculation reaction for the diagnosis of malignant disease (*Brit. med. Journ.*, Londres, 1925, t. II, p. 4).

25. FRY, Réaction de Botelho dans le séro-diagnostic du cancer (*Bull. Ass. fr. étude du cancer*, Paris, 1925, t. XIV, n° 1, p. 52).

26. FRY (H.-J.-B.), Further observations on a floculation reaction for the serum diagnosis of malignant disease (*Journ. of. path. and bacter.*, 1926, t. XXIX, p. 353).

27. FRY (H.-J.-B.), A floculation reaction for the scrodiagnosis of malignant disease (*Report of the intern. confer. on cancer*, Londres, 1928, p. 427).

28. GREVE (H.), Ueber den praktischen Werth und eine modification der Meiostagminreaktion (*Münch. med. Wochens.*, Munich, 1924, t. LXXI, p. 1466).

29. GROSMAND, La méthode interférométrique dans le diagnostic des néoplasmes (*Les Néoplasmes*, Paris, 1929, t. VIII, n° 5, p. 283).

30. GUILLEROT (RENÉ), La réaction de Botelho dans le séro-diagnostic du cancer (Essais sur son mécanisme chimique). Thèse Pharmacie, Paris 1926 Legrand édit.

31. HARTMANN (HENRI), Le séro-diagnostic du cancer (*Bull. Acad. médecine*, Paris, 1926, t. XCV, p. 42).

32. HAYNES (GEORGES-SECRÉTAN) et WOLF (Ch.-G.-L.), The interferometer method in the diagnosis of pregnancy and malignant conditions (*Journ. Canc. res.*, New-York, 1927, t. XI, n° 4, p. 301).

33. HILAROWICZ et JANKOWSKA-HILAROWICZ (W.), Ueber das Wesen und den Wert der diagnostischen Krebsreaktion nach Roffo (*Centr. f. Chir.*, Leipzig, 1927, t. LIV, n° 24, p. 1494).

34. ITCHIKAWA (K.), A method for the early sero-diagnosis of cancer by means of the reaction of Botelho (*Report of the intern. confer. on cancer.*, Londres, 1928, p. 434).

35. KAHN (H.), Ueber eine einfache Flockungs-Trübungsreaktion bei malignen Tumoren (*Strahlentherapie*, 1923, t. XV, p. 808).

36. KAHN (H.) et KREBS, Serodiagnostik mit der Albumin A Reaktion und quantitativer Bestimmung der Trubung durch ein Opalometer (*Klin. Wochens.*, Berlin, 1927, t. VI, n° 10, p. 452).

37. KUSTER et KOULEN, Fehlerquellen bei Verwendung des Interferometers zum Nachweis der Abderhalden-Reaktion, Iéna, 1927.

38. LAVEDAN (JACQUES), L'utilisation des modifications sérologiques dans le diagnostic du cancer (*Paris médical*, 25 février 1925, t. XV, n° 8, p. 13).

39. LAVEDAN (JACQUES), Le séro-diganostic du cancer par la réaction de Botelho (Résultats de l'Institut du radium de l'Université de Paris) (*Bull. Acad. méd.*, Paris, 1926, t. XCV, p 543).

40. LEHMANN-FACIUS (H.), Die Serodiagnostik des Karzinoms durch Präzipitine (*Zeitschr. für. Immun. und exp. Ther.*, 1926, t. XLVIII, p. 397).

41. LOISELEUR (J.) et MOREL (R.), Sur le rôle de l'euglobuline dans la réaction de Botelho (*C. R. Soc. biol.*, Paris, 1928, t. XCIX, n° 26, p. 710).

42. MAIO (G. DI), Valore della reazione di Botelho nella diagnosi sierologica del cancro (*Rivista sanit. Siciliana*, Palerme, 1927, n° 7, p. 353).

43. MALAGUTI (A.), Sulla sierodiagnosi del cancro con la reazione del Botelho (*Riforma medica*, 1925, t. I, p. 538).

44. MALKOVA (M.), Diagnostitcheskaya tsennost serologuitcheskoy reactisiy Botelho pri rakowykh sabolevaniyakh (Valeur diagnostique de la réaction sérologique de Botelho dans le cancer) (*Vratchebnaya Gaseta*, Leningrad, 1927 n°s 11 et 12, p. 836).

45. MENASCI (R.), La reazione dell' « Albumina A » di Kahn per la diagnosi dei tumori maligni (*Giorn. Med. prat.*, Pise, 1928, n° V, p. 103).

46. MENETRIER, Le cancer. *Nouveau Traité de médecine et de thérapeutique*, t. XIII, p. 278, J.-B. Baillière édit., Paris, 1926.

47. MENNITI, La diagnosi delle neoplasi con la enzimo reazione (*XXXIIe Congrès Soc. ital. de méd.*, 1926).

48. MEYER (JUVENAL-RICARDO), Contribution à l'étude de la réaction de Roffo (*C. R. Soc. biol.*, Paris, 1930, t. CIII, n° 14, p. 1320).

49. MONDAIN (CH.), DOURIS (R.) et BECK (J.), Sur le pouvoir réducteur du sérum cancéreux (*C. R. Soc. biol.*, Paris 1926, t. XCIV, p. 963).

50. PALMIERI (V.-M.), Sull'interpretazione della reazione di Botelho per il cancro (*Rassegna intern. di clinica e terapia*, 1924, t. V, n° 6, p. 143).

51. PERACCHIA, Ueber die Bedeutung der Onkolyse bei der Diagnose der Tumoren (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, t. XXIII, n° 6, p. 453).

52. PETTINARI, Sulla reazione del rosso neutro nella diagnosi del cancro (*Clinica y Laboratorio*, 1926, n° 12, p. 48).

53. PICCALUGA (F.), Contributo alla tecnica sierologica del cancro (*Tumori*, 1925, t. XI, p. 265).

54. PILAR (F.) et ENCINA (J.), Estudio comparativo entre las reacciones de rojo neutro de Roffo y la reaccion de Botelho. (*Bol. Inst. med. exper.*, Buenos-Aires, 1926, t. II, n° 12, p. 401).

55. PIOTROWSKY (G.), Réaction de Botelho et réaction de floculation de Fry (Contribution à l'étude de la séro-réaction du cancer) (*Paris médical*, 1927, t. XVII, n° 31, p. 91).

56. RANZI (E.), Ueber antigene Eingenschaften der Tumoren (*Arch. f. klin. Chir.*, 1907, t. XCIV, p. 280).

57. RAVENNA, La deviazione del complemento e la diagnosi biologica di tumore maligno (*Arch. per scienz. med.*, 1908, t. XXXII, n° 6, p. 194).

58. REBAUDI (U.), Le diagnostic précoce du cancer par l'enzymo-réaction (*Les Néoplasmes*, Paris, 1930, t. IX, n° 2, p. 99).

59. ROFFO (A.-H.), Sobre la reaccion del rojo neutro (*Bol. Inst. med. exper.*, Buenos-Aires, 1926, t. II, n° 13, p. 639).
60. ROFFO (A. H.), Sur une réaction diagnostique du cancer (*Les Néoplasmes*, Paris, 1926, t. V, n° 2, p. 73).
61. ROFFO (A.-H.), Ueber eine reaktion für die Krebsdiagnose (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1926, t. XXIII, n° 2, p. 89).
62. ROFFO (A.-H.) et CORREA (L.-M.), La néoreaccion de Botelho segun la nueva tecnica (*Bol. Inst. med. exper.*, Buenos-Aires, 1928, t. IV, n° 18, p. 49).
63. ROFFO (A.-H.) et DEGIORGI (H.), El *pH* y la reaccion del rojo neutro en el suero de cancerosos (*Bol. Inst. med. exper.*, Buenos-Aires, 1925, t. I, n° 9, p. 913).
64. ROFFO (A.-H.) et RIVAROLA (R.), Reaccion del rojo neutro en el cancer. Su valor diagnostico (*Bol. Inst. med. exper.*, Buenos-Aires, 1925, t. I, n° 8, p. 709).
65. ROSSI (F.), Siero-diagnosi nei tumori maligni. La reazione del rosso neutro di Roffo ; meiostagminica precipitante di Izar ; dell'albumina A di Kahn (*Clinica chirurgica*, Milan, 1926, n° 10, p. 1030).
66. ROUSSY (G.), Le Cancer, *Nouveau Traité de médecine*, t. II, fasc. 5, Masson édit., Paris, 1929.
67. ROUSSY (G.) et PEYRE (E.), A propos de la réaction de Botelho dans le diagnostic du cancer (*Bull. Ass. fr. ét. cancer* Paris, 1927, t. XVI, n° 1, p. 61).
68. SCONTRINO (A.), La sierodiagnosi dei tumori maligni mediante la reazione meiostagminica (prova della precipitazione di Izar) (*Rivista italiana di Ginecologia*, Bologne, 1926, n° 2, p. 74).
69. SURANYI (LUDWIG), Eine Albuminreaktion in der Krebsdiagnose (*Deutsch. med. Wochens.*, 1927, t. LIII, n° 11, p. 449).
70. SURMONT (H.), TIPREZ (J.) et DRUART, Azotémie et réaction de Botelho (*C. R. Soc. biol.*, Paris, 1926, t. XCV, n° 38, p. 1563).
71. SURMONT (H.), TIPREZ (J.) et DRUART (A.), Réaction de Botelho et pouvoir antitryptique du sérum sanguin (*C. R. Soc. biol.*, Paris, 1927, t. XCV, n° 12, p. 869).
72. TANASESCU (J.) et NICODIM (H.), Sur la réaction de Botelho (*C. R. Soc. biol.*, Paris, 1929, t. CI, n° 25, p. 1183).
73. TEDESCO POLAK (BÉATRICE), Séro-diagnostic du cancer par la réaction de Botelho. Réaction azoto-iodo-iodurée avec correction de l'index réfractométrique du sérum. Thèse Paris, 1926.
74. THOMAS (J.) et BINETTI, Etude de la variation du pouvoir réducteur des sérums normaux et cancéreux en présence d'extraits de tumeurs (*C. R. Soc. biol.*, Paris, 1922, t. LXXXVI, p. 29).
75. TINOZZI (FRANCESCO-PAOLO), Ueber die Kahnsche Albumin A Reaktion zur Diagnose von bösartigen Geschwülsten (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1927, t. XXIV, n° 5, p. 477).
76. TINOZZI (FRANCESCO-PAOLO), Untersuchungen über den praktischen Wert der interferometrischen Methode für die Krebsdiagnose (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1928, t. XXVI, n° 4, p. 286).
77. VERCELOTTI (C.) et PAVESI (A.), Una nuova reazione proposta per la diagnosi del cancro (*Tumori*, 1927, t. XIII, p. 61).
78. VERNES (ARTHUR), BRICQ (ROBERT) et GAGER (ANDRÉE), Conditions expérimentales du diagnostic sérologique des cancers (*Arch. Inst. prophylactique*, Paris, 1929, t. I, n° 1, p. 43).
79. VERNES (A.), BRICQ (R.), GAGER (A.), et CHAUCHARD (H.), Conditions expérimentales du diagnostic sérologique des cancers (suite) (*Arch. Inst. prophylactique*, Paris, 1930, t. II, n° 2, p. 210).
80. VIOLATO (A.), Sulla diagnosi sierologica dei tumori maligni per mezzo della reazione di Botelho (*Haematologica*, Pavie, 1927, n° 4, p. 483).
81. WATERMAN (N.), Ueber Meiostagminreaktion (*Zeitsch. f. Gesch. exper. Med.*, 1923, t. XXXVII, p. 249).
82. WIGAND (R.), Quantitative Eiweissbestimmung mit Tannin und ihre Karzinomdiagnostische Verwertung (*Münch. med. Wochens.*, 1926, t. LXXIII, n° 13, p. 521).
83. SOLECKA (MARJA), Beitrag zur Botelho Reaktion (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1929, t. XXV, n° 4, p. 312).

LE TRAITEMENT DES TUMEURS MALIGNES PAR LES MATIÈRES COLORANTES

PAR

W. NYKA

Institut du Radium de l'Université de Paris.

La chimiothérapie des tumeurs malignes n'a pu être entreprise d'une façon systématique qu'à partir de l'époque où l'on a su réaliser leur greffe en série chez les animaux. Depuis lors, de nombreux produits — et parmi eux certains appartenant au groupe des matières colorantes — ont été expérimentés. Dans la littérature, on trouve des travaux relatifs à l'action générale des produits chimiques (métaux lourds en leurs différentes combinaisons, par exemple) ; mais il n'existe pas, à notre connaissance, de revue d'ensemble sur l'emploi des matières colorantes dans le traitement du cancer. Nous nous proposons de rapporter quelques travaux relatifs à certains colorants qui ont été plus particulièrement employés dans ce but, ou qui sont actuellement à l'étude (rouge trypan, bleu trypan, trypaflavine et argoflavine, rouge Congo et rouge écarlate R, éosinate de sélénium et éosine-sélénium-rubidium, bleu de méthylène, vert de Scheele, bleu pyrrol, bleu isamine).

Les matières colorantes ont été employées dans un double but :

1° Pour augmenter la radiosensibilité des cellules néoplasiques ;

2° Pour détruire directement ou indirectement ces cellules.

Nous éliminerons de cette étude les travaux relatifs au premier problème, très intéressant, il est vrai, mais qui met en jeu des facteurs complexes.

Pour aborder le sujet de la chimiothérapie du cancer par les matières colorantes, rappelons tout d'abord que Marsh et Simpson (1927) ont expérimenté sur des souris porteuses de tumeurs spontanées 144 produits différents, tous dérivés du goudron de houille. La simple énumération de tous les produits employés dépasserait le cadre de ce travail. Leurs résultats ont d'ailleurs été absolument négatifs ; mais comme l'essai de chaque produit n'a été pratiqué que sur un seul animal, ces expériences ne permettent pas de conclusion formelle.

I. — Essais avec le rouge trypan.

Laveran (1905) avait constaté le grand pouvoir trypanosomicide du rouge trypan, substance colorante de la série benzo-purpurique.

Jaboulay (1905), qui était convaincu de l'origine parasitaire du cancer, eut l'idée de soumettre quelques-uns des cancéreux de son service au traitement par ce produit. Tout d'abord le rouge trypan a été administré par la voie buccale, sous la forme de cachets de $0^{gr},50$. Au début du traitement, les malades en prenaient un tous les jours, plus tard on doublait la dose. Mais comme le rouge s'élimine presque intégralement avec les matières fécales et que, d'autre part, les résultats obtenus par ce mode de traitement étaient très limités (Schull et Vullien, 1906), Jaboulay et son collaborateur Horand eurent recours aux injections hypodermiques. Une solution de $0^{gr},50$ de rouge trypan dans 40 centimètres cubes d'eau physiologique était injectée sous la peau du flanc ou de la région sus-claviculaire, jamais à proximité immédiate de la tumeur. Schull et Vullien conseillent de chauffer légèrement la solution avant l'injection (55°) et de l'injecter sous la peau de la cuisse ou du flanc.

Les inconvénients de cette substance sont d'abord que certains malades prennent une teinte rose ou fortement rouge dès la troisième injection. D'après Schull et Vullien la coloration rouge pourrait se produire déjà de cinq à vingt-quatre heures après la première injection chez certains malades, alors que chez d'autres on ne l'observe pas pendant toute la durée du traitement. Elle persiste un temps plus ou moins long et finit par disparaître sans laisser de trace.

De plus, les injections de rouge trypan sont douloureuses. Schull et Vullien conseillent d'ajouter de la cocaïne à la solution pour diminuer les douleurs qu'elle provoque.

En fait de complications générales, Schull et Vullien ont observé dans certains cas une élévation de température pouvant atteindre 38 à 39° six à huit heures après l'injection.

Au siège de l'injection, on provoque fréquemment des abcès malgré l'observation rigoureuse de toutes les règles de l'asepsie.

Le produit s'élimine par les reins : les urines sont fortement colorées en rouge. Dans certains cas, Schull et Vullien ont observé une oligurie passagère.

Jaboulay et Horand ont traité par le rouge trypan une malade atteinte d'un cancer du sein ; Schull et Vullien ont traité en tout 3 cas, dont un cancer de l'estomac et une adénopathie maligne. L'effet thérapeutique se traduisit, chez la malade de Jaboulay, par l'amélioration de l'état général, l'augmentation de l'appétit, et — au point de vue local — par la cessation des douleurs, par le retour de la mobilité de l'articulation de l'épaule envahie et bloquée par le néoplasme et par la tendance à la cicatrisation des ulcérations dont la tumeur était couverte. La peau redevint souple et le sein mobilisable au point que la malade fut jugée opérable. Les malades de Schull et Vullien ont été aussi notablement améliorés par le traitement, tant au point de vue général que local. Chez un jeune sujet présentant une adénopathie maligne, l'amélioration fut telle qu'il put être considéré comme cliniquement guéri. Toutefois, il y a lieu d'ajouter que dans le cas du cancer de l'estomac le diagnostic n'était pas certain : il faut donc porter toute la réserve qui s'impose en pareils cas quant au résultat enregistré.

L'absence du contrôle microscopique et l'insuffisance de la durée de la période pendant laquelle les malades ont été suivis après le traitement ôtent une grande partie de leur valeur aux observations précédentes.

II. — Essai avec le bleu trypan.

Lignac et Kreuzwendedich von dem Borne (1927) ont constaté que chez les souris préparées par des injections de bleu trypan, les tumeurs greffées prennent plus facilement que chez les souris normales. Chez les animaux injectés puis greffés avec un sarcome, le nombre des greffes positives a été plus grand que chez les animaux témoins ; la période entre le jour de la greffe et

l'apparition de la tumeur a été moins longue et les tumeurs se sont développées plus rapidement ; ces animaux sont morts plus tôt. De plus, les tumeurs qui se développaient chez les animaux préparés ne prenaient pas sur des animaux neufs, alors qu'elles prenaient parfaitement sur d'autres animaux préparés.

Mais les expériences de Munck (1928) n'ont pas confirmé les résultats précédents. En effet, Munck a fait quatre séries d'expériences sur plus de 130 animaux greffés avec un épithélioma et un sarcome de souris. Il préparait ses animaux eu leur injectant une fois par semaine 1 centimètre cube d'une solution de bleu trypan à 0,5 p. 100 en eau physiologique, sous la peau. Il résulte de ses expériences que si l'injection du bleu trypan a eu lieu deux jours après la greffe, les tumeurs se développent moins bien que chez des animaux normaux ou chez ceux auxquels le bleu trypan a été injecté tardivement (seize jours après la greffe).

Chez des animaux préparés par le bleu avant la greffe, puis traités jusqu'à la mort, les tumeurs restaient d'un volume restreint.

La greffe d'une tumeur, provenant d'une souris préparée par des injections réitérées de bleu et greffée à 8 souris neuves, a réussi dans 4 cas.

Il semble donc que le bleu trypan exerce une action inhibitrice sur la croissance des tumeurs greffées de la souris.

Gaza (1926) injecta quelques centimètres cubes d'une solution de bleu trypan en différents points d'un sarcome à cellules polymorphes du tibia. Sur des biopsies faites quatre et huit jours plus tard il constata que ce produit n'était pas fixé par les cellules sarcomateuses, mais bien par les fibroblastes et les macrophages, et qu'il n'exerçait aucune action nocive sur les éléments sarcomateux.

En présence de ces essais manifestement insuffisants et les résultats contradictoires qu'ils ont donnés, il n'est pas possible de se faire une opinion sur la valeur du bleu trypan dans la cancérothérapie.

III. — Essais avec la trypaflavine.

Lewin (1920) emploie la trypaflavine et son sel argentique, l'argoflavine, plus particulièrement dans les cancers du rectum, de l'utérus, du sein et des voies urinaires.

Il commence le traitement en faisant trois fois par semaine une injection intraveineuse de 0gr,05 d'argoflavine dissous daus 10 centimètres cubes d'eau distillée. Plus tard, il augmente les doses jusqu'à 0gr,15 à 0gr,2 dans 20 centimètres cubes. d'eau.

La trypaflavine, par son pouvoir antiseptique, peut rendre des services dans les cas de cancers ulcérés et infectés en les désinfectant et désodorisant, mais, semble-t-il, sans intervenir contre le processus néoplasique lui-même.

IV. — Essais avec le rouge Congo et le rouge écarlate R.

Weruer (1908) a observé une légère inhibition du développement des tumeurs après injection d'une solution alcoolique de rouge écarlate, dans le voisinage des tumeurs greffées de la souris. Au contraire, une suspension huileuse du même produit semblait augmenter la rapidité de leur développement.

Albrecht et Hecht (1909) ont ajouté du rouge écarlate en poudre à une émulsion de tissu néoplasique qu'ils injectaient ensuite à des souris : aucun changement n'a été observé dans le comportement des tumeurs développées à la suite de l'injection de l'émulsion ainsi traitée.

R. Weil (1916) a essayé sur des rats porteurs de sarcomes greffés des injections du rouge Congo. Il a obtenu des résultats négatifs.

Le plus grand scepticisme s'impose à l'égard des résultats thérapeutiques obtenus dans le traitement du cancer par des substances introduites directement dans les lésions. Aussi les résultats enregistrés par Werner ne nous semblent pas concluants.

V. — Essais avec l'éosinate de sélénium.

Depuis les travaux mémorables d'Ehrlich sur la chimiothérapie de l'infection syphilitique, on a recherché, par analogie, des substances susceptibles d'attaquer directement la cellule néoplasique. Pour remplir ce rôle, ces substances doivent répondre, d'après Wassermann (1911), aux conditions suivantes :

1° Affinité particulière pour les cellules néoplasiques ;

2° Innocuité pour les cellules normales ;

3° Tolérance par l'organisme ;

4° Action générale s'exerçant sur toutes les cellules néoplasiques dispersées dans l'organisme.

Ce dernier point est particulièrement important, car il importe de détruire les métastases au même titre que la tumeur primitive : là fut généralement la pierre d'achoppement des ten-

tatives thérapeutiques pratiquées par injections de produits chimiques, faites dans la tumeur primaire. Des milliers de produits ont été essayés en application locale, mais aucun d'eux n'a donné, jusqu'ici, satisfaction aux thérapeutes, malgré, parfois, une action locale plus ou moins prononcée. La raison de l'échec est précisément que les produits employés ne répondent pas aux *desiderata* précédents et ne manifestent pas une affinité élective pour les cellules néoplasiques. Artificiellement mis en contact avec elles, ils exercent une action qui reste localisée au point d'application, sans intéresser les cellules distantes, ni les métastases lointaines.

Telles sont, résumées, les données que Wassermann et ses collaborateurs possédaient au moment où ils s'attaquèrent à la chimiothérapie des tumeurs malignes.

Au cours de leurs expériences, faites pour établir si le tissu cancéreux survit plus longtemps dans le sang du malade que dans celui du sujet normal, Wassermann et ses collaborateurs se sont servis du séléniate ou du tellurate de soude. Ces sels, comme nous le savons depuis le travail de Gosio (1905), ont la propriété de se réduire et de former un précipité, noir ou rouge selon le corps employé, en présence de cellules vivantes. A cette occasion, Wassermann a constaté que dans les fragments de tissu néoplasique plongés dans la solution de l'un de ces deux sels, le précipité se formait exclusivement dans le voisinage immédiat de leurs noyaux.

Ces expériences ont été confirmées par des expériences *in vivo*. En injectant des solutions de ces deux sels dans des tumeurs de souris greffées (épithéliome d'Ehrlich), Wassermann constata, plus particulièrement après des injections de tellure, que les tumeurs se liquéfiaient et que leur contenu se vidait à l'extérieur : il semblait donc qu'un remède ayant une action spécifique sur le cancer était trouvé.

Les résultats ultérieurs n'ont pas confirmé cet espoir. Dans la seconde étape de leurs études, Wassermann et ses collaborateurs se sont attachés à étudier l'action des deux sels appliqués en injections intraveineuses à des souris porteuses de tumeurs. Or, non seulement les résultats thérapeutiques qu'ils ont obtenus furent nuls, mais, de plus, les produits appliqués par la voie intraveineuse se sont révélés d'une toxicité élevée. L'échec était dû probablement au fait que le sélénium et le tellure ne pénétraient pas dans les tumeurs. Il s'agissait donc de les combiner avec un vecteur susceptible de les porter à l'endroit voulu.

Ce vecteur, Wassermann crut l'avoir trouvé avec l'éosine qui, comme il a pu le constater lui-même, est douée d'un pouvoir extraordinaire de diffusion. On la retrouve, en effet, jusque dans l'humeur aqueuse de l'œil et dans la cornée des souris injectées.

Après une foule d'essais, Wassermann et ses collaborateurs réussirent à préparer une combinaison sélénium-éosine, soluble dans l'eau. Ils l'expérimentèrent sur des souris à doses quotidiennes de $2^{mg},5$, en injections intraveineuses. A la suite des deux premières injections pratiquées dans les veines de la queue, ils n'observèrent aucun changement au niveau de la tumeur, mais ils furent frappés, dès le début, de la teinte rouge vif de l'animal tout entier. A partir de la troisième injection, les tumeurs commençaient à disparaître en passant successivement par les trois stades suivants :

1. **Stade de ramollissement** (après la troisième injection). — Le quatrième jour on sentait que la tumeur n'avait plus sa consistance normale, mais qu'elle était devenue molle et que ses contours étaient empâtés.

2. **Stade de liquéfaction.** — Après la quatrième injection, on ne trouvait plus à la place de la tumeur qu'un kyste contenant un liquide visqueux et des flocons de tissu néoplasique dégénéré, flottant dans ce liquide. La configuration de la tumeur était changée : à la place de la tumeur dure, on ne sentait plus qu'un cordon de consistance pâteuse.

3. **Stade du sac vide.** — Après les cinquième et sixième injections, faites à un jour d'intervalle, les phénomènes de résorption commençaient, se traduisant par la diminution de plus en plus marquée de la tumeur, si bien qu'à la fin de ce stade il n'en restait plus qu'une poche vidée de son contenu. Après les septième et huitième injections, qui souvent étaient inutiles ou impraticables à cause du mauvais état des veines des animaux, la guérison se poursuivait, et à la place de la tumeur on ne sentait plus qu'un léger épaississement de la peau.

Ainsi en était-il dans les cas favorables, représentés en général par des animaux porteurs de tumeurs ne dépassant pas le volume d'une cerise. Mais l'action toxique du produit entraînait souvent la mort des animaux après les premières injections. Ceux qui échappaient étaient menacés de deux dangers :

1° Ils pouvaient mourir à la suite de la résorption des produits de la décomposition de la tumeur au stade de la liquéfaction ;

2° Au stade de la liquéfaction, la mince paroi

du kyste pouvait céder sous la pression, se vider à l'extérieur, se contaminer secondairement, et entraîner ainsi la mort des animaux.

Si le tissu néoplasique était entièrement détruit, il n'y avait jamais de récidive. Mais si une parcelle de tissu néoplasique restait intacte, une récidive se produisait dans les huit à quatorze jours qui suivaient la dernière injection. Il est à souligner que les récidives ne pouvaient plus être influencées par le produit, soit qu'à cause de l'état des veines il ait été impossible de faire plus d'une ou deux injections, soit que la tumeur ait été vaccinée contre le médicament.

Wassermann et ses collaborateurs ont travaillé sur des animaux greffés avec cinq souches différentes, dont quatre épithéliomas et un sarcome. Toutes ces souches étaient particulièrement virus lentes et prenaient dans 90 à 100 p. 100 des cas sans jamais donner de guérison spontanée. Elles furent influencées d'une façon approximativement égale par l'éosinate de sélénium.

Ils ont ensuite traité deux souris porteuses de tumeurs spontanées : toutes les deux ont été guéries.

Les expériences précédentes ont été reprises par Walker (1912) qui n'a observé aucune action destructive sur les cellules des tumeurs des souris et des rats traités avec des injections de sélénium colloïdal, seul ou en combinaison avec l'éosine. Contrairement au produit de Wassermann, celui de Walker n'était pas toxique. Pentimalli (1914) a démontré l'inefficacité des combinaisons aromatiques du sélenium dans la cancérothérapie. Uhlenhuth, Dold et Bindseil (1912) en Allemagne, Contamin, Detœuf et Thomas (1913) et Delbet (1913) en France, ont fait sur l'homme des essais avec un produit analogue à celui de Wassermann, sans avoir observé aucune action curative.

Du même ordre que les précédentes sont les expériences d'Astraldi (1927) sur le traitement du cancer de la vessie par l'éosine-sélénium-rubidium. Cet auteur a observé des améliorations très nettes, bien que passagères, sur des malades chez lesquels les autres méthodes thérapeutiques avaient complètement échoué, en l'appliquant, d'ailleurs, seulement comme palliatif, dans les cas ne relevant ni de la chirurgie ni de la radiothérapie. En dépit des résultats obtenus par Astraldi, il ne semble donc pas qu'on puisse fonder d'espérance sur le traitement des tumeurs malignes par l'éosinate de sélénium.

V — Essais avec le bleu de méthylène.

Rossi (1928) a essayé de traiter des malades par des injections intraveineuses de bleu de méthylène, qui jouit par ailleurs de propriétés antiseptiques suffisamment prononcées pour qu'on ait tenté son emploi contre le paludisme, les septicémies, etc. Il s'élimine par la bile et, surtout, par l'urine. Mais il peut donner des troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée) et nerveux (nausées, vertiges, paresthésies) et, enfin, une irritation de la vessie. Les doses administrées ont été : premier jour : 0gr,02 dans 2 centimètres cubes d'eau distillée ; deuxième jour : 0gr,04 dans 2 centimètres cubes d'eau distillée ; elles ont été augmentées jusqu'à 0gr,16 le dixième jours et continuées jusqu'au vingtième jour.

Dès le deuxième jour l'urine commence à bleuir et se fonce de plus en plus, à mesure que les doses augmentent, sans toutefois qu'il y ait de complications rénales, ni pendant, ni après le traitement. A partir de la dose de 0gr,10, les malades prennent une teinte bleuâtre (plus particulièrement marquée à la face) qui disparaît une fois le traitement terminé.

Le bleu de méthylène est en général bien toléré. Dans un seul cas Rossi a observé, après la sixième injection, une crise d'entéro-colite avec violentes douleurs et élévation de la température. Mais, après un court arrêt, le traitement put être continué et terminé sans autres incidents.

L'influence thérapeutique du bleu se manifeste par la cessation des symptômes pénibles et plus particulièrement des douleurs. Parmi les malades traités par Rossi, ce sont surtout ceux atteints de cancer de l'œsophage, de l'estomac, du rectum, de la prostate et de la langue qui ont été à ce point de vue favorablement influencés. L'un d'entre eux, porteur d'un cancer de l'estomac, souffrant de nausées et de vomissements opiniâtres, et un autre, porteur d'un cancer du rectum accompagné de prurit très pénible, ont été notablement soulagés.

VII. — Essais avec le vert de Scheele.

Manara (1926) a employé le vert de Scheele et le vert de Schweinfurt (sel double de cuivre et d'arsenic) en combinaison avec le glycogène. Il a traité, avec grand succès dit-il, un cas de sarcome du tibia, un sarcome de la parotide et un épithélioma du testicule. Le traitement par ces deux sels est non seulement inutile, mais même contre-indiqué dans les cas très avancés, dans

ceux où il y a de vastes ulcérations et enfin dans ceux qui s'accompagnent d'une forte cachexie. Les photographies illustrant la communication de Manara et la description sommaire de ses malades commandent beaucoup de réserves au sujet de l'optimisme de l'auteur.

VIII. — Essais avec le bleu pyrrol.

Sokoloff (1929) a traité des rats porteurs de tumeurs greffées en associant son produit « Corferrol » (1) avec des injections de bleu pyrrol. Sous l'influence de ce traitement, les tumeurs « se contractaient » déjà sept ou huit heures après l'injection et s'éliminaient au bout de quelques jours. Pour marquer l'excellence des résultats obtenus, Sokoloff les résume dans des conclusions qui ne manquent pas d'originalité : « Si nous avions totalisé les poids séparés et les volumes des tumeurs détruites pendant mes travaux sur le problème donné, nous aurions obtenu une seule tumeur mesurant 1 mètre de diamètre et pesant 50 kilogrammes. » Les effets obtenus par Sokoloff sont si extraordinaires qu'ils doivent être accueillis avec une extrême réserve.

IX. — Essais avec le bleu isamine.

Au cours de ses expériences sur la coloration vitale, Goldmann (1909) avait remarqué que le bleu pyrrol se fixait avec prédilection dans les cellules de Kuppfer du foie, dans les cellules endothéliales des ganglions, de la rate et de la moelle osseuse, de même que dans les éléments du tissu conjonctif, jeunes comme adultes. Les expériences de Goldmann ont été reprises par Roosen (1928-1930) avec le bleu isamine qui d'après Bernhardt (1927), ne serait autre chose que le bleu pyrrol. Roosen a confirmé l'affinité de ce produit pour le système réticulo-endothélial et le tissu conjonctif. Il croit avoir trouvé avec le bleu isamine un produit apte à augmenter l'action de défense de l'organisme contre le cancer.

Le bleu isamine est un dérivé de la pararosaniline. C'est un colorant acide, soluble dans l'eau. Il ne peut être administré aux malades qu'en injections intraveineuses, car, injecté sous la peau ou dans les muscles, il ne se résorbe pas.

Un des points les plus discutés dans le traitement du cancer par le bleu est de savoir si ce colorant a une affinité particulière pour les tumeurs. Roosen et Bernhardt soutiennent que le bleu ne se dépose pas dans les cellules néoplasiques elles-mêmes. Suivant ces auteurs, il se dépose dans le tissu conjonctif péritumoral. La même constatation a été faite par Wallbach (1930). Zadik (1930), au contraire, affirme que le bleu se dépose, chez l'homme, dans la tumeur elle-même. Engel (1925), qui a travaillé sur des rats et des souris, avait constaté que le bleu isamine se déposait dans certaines tumeurs alors qu'on ne le trouvait jamais dans d'autres : le sarcome de Jensen et le sarcome de la souris le retiennent ; au contraire, le cancer du goudron de la souris et l'épithéliome du rat ne le fixent jamais. Karczag, Teschler et Barok (1924) estiment que les carbinols du groupe triphénylméthane sulfonés sont attirés électrostatiquement par les parties nécrotiques des tumeurs. D'après R. Weil (1916), les colorants du groupe diazo se fixent électivement sur les cellules dégénérées du sarcome du rat. Prigosen (1924) a fait la même constatation avec le bleu brillant de crésyl et le rouge neutre. Pour Engel (1925), au contraire, les substances telles que la fuchsine acide, le vert lumière et le bleu isamine auraient une affinité directe pour les cellules cancéreuses en pleine activité. Cramer et Bernhardt émettent l'opinion que le bleu n'a aucune affinité spécifique pour les tumeurs et qu'il s'accumule surtout dans le tissu conjonctif, particulièrement si celui-ci est activé par une maladie telle que le cancer ou la tuberculose.

Très intéressantes à ce point de vue sont les recherches de Burrow (1929). Cet auteur a injecté avec du bleu isamine des souris cancéreuses, et il a remarqué que le bleu ne se dépose pas dans les tumeurs. Mais il a suffi d'injecter dans ces dernières 1 à 2 centimètres cubes de gélose stérile pour provoquer une inflammation, pour que l'administration de bleu par la méthode habituelle colore la tumeur tout entière en bleu vif. Il en conclut que la substance colorante n'a aucune affinité particulière pour les tumeurs, mais qu'elle est déposée par le sang partout où se déroulent des processus inflammatoires.

Quant à la toxicité, Roosen et Bernhardt affirment que le bleu isamine en est entièrement dépourvu. Mais si ce produit n'est pas toxique pour l'homme, il n'en est pas de même pour les animaux. En effet, Engel a perdu ses rats à la troisième injection de $0^{cc},5$ d'une solution à 1 p. 100. Personnellement, nous avons perdu nos lapins après la deuxième ou troisième injection de 1 centimètre cube d'une solution à 1 p. 100 de bleu isamine, bien que nous injections une solution du bleu VI B dont se servait Roosen et que nous observions rigoureusement la technique recommandée par cet auteur.

D'après Roosen, il faut préparer la solution de

(1) Combinaison de sels de fer et d'extrait de surrénale.

bleu de la façon suivante : dissoudre 1 gramme de bleu isamine (bleu isamine VI B, I. G. Farbenindustrie) dans 100 centimètres cubes d'eau distillée et maintenue à la température de 60 à 80°. Il est indispensable de porter l'eau à cette température pour obtenir une bonne dissolution du colorant ; en aucun cas il ne faut pas la dépasser, car des températures supérieures décomposent le produit. Après filtration, dans des conditions de stérilité, la solution est bonne pour l'emploi pendant quarante-huit à soixante-douze heures. Au début, Roosen mélangeait la solution de bleu isamine avec de la glycérine pour obtenir une suspension stable ; mais depuis les premiers travaux de cet auteur, la fabrication du bleu isamine a été perfectionnée et le produit qui existe actuellement dans le commerce peut être employé en solution aqueuse sans glycérine. Roosen conseillait autrefois de ne jamais se servir de solutions de bleu datant de plus de soixante-douze heures. Mais, d'après Zadik, ces précautions sont inutiles ; on peut utiliser même des solutions datant de plusieurs mois, surtout si elles ont été conservées en ampoules, mais à condition de les chauffer à 80° avant de s'en servir, pour en assurer une parfaite dissolution.

Les injections de bleu isamine doivent être faites de préférence dans la veine du pli du coude. Roosen conseille de commencer le traitement par des doses faibles, 5 à 10 centimètres cubes suivant les cas. L'injection doit être faite très lentement : il faut introduire 1 centimètre cube de solution par minute. Roosen recommande la posologie suivante : premier jour : de 5 à 10 centimètres cubes de bleu (suivant les cas et la tolérance du malade) ; du deuxième au cinquième jour : 20 centimètres cubes de bleu ; sixième jour : de 0,075 à 0,15 de néosalvarsan (cette technique date de l'époque où Roosen employait le bleu en combinaison avec le néosalvarsan, qu'il a abandonné par la suite) ; du septième au huitième jour : repos ; du neuvième au douzième jour : 20 centimètres cubes de bleu. Continuer cette alternance jusqu'à 400 centimètres cubes de bleu, en faisant quatre injections de 20 centimètres cubes pour une injection de néosalvarsan variant de $0^{gr},070$ à $0^{gr},3$. Si après injection de 400 centimètres cubes de bleu la tumeur ne régresse pas, on continue les injections deux fois par semaine en intercalant une injection de néosalvarsan pour 80 à 100 centimètres cubes de bleu. Dans les cas où la tumeur fixe bien la substance colorante, on peut suspendre le traitement pendant sept ou huit jours.

Bernhardt (1927-1928) emploie une solution de 0,5 à 0,8 p. 100 de bleu en eau distillée ou glucosée à 5 p. 100. Pour ménager les veines des malades, il fait précéder cette injection par celle de $0^{cc},5$ à $0^{cc},75$ d'une solution à 3,5 p. 100 de fluorure de sodium. Il injecte le bleu mélangé à la glycérine et prépare ce mélange au moment de l'emploi : 2 centimètres cubes de glycérine très pure (4 centimètres cubes pour une injection de 20 centimètres cubes de bleu) sont aspirés dans la seringue, ensuite 10 centimètres cubes de bleu, et en dernier encore 1 à 2 centimètres cubes d'eau distillée. Le tout est soigneusement mélangé et injecté très lentement.

Zadik trouve que les doses de Roosen sont trop fortes et celles de Bernhardt insuffisantes et il recommande des doses moyennes.

En résumé, nous voyons que la posologie du bleu isamine n'est pas encore bien établie. Elle dépend de l'état du malade, de la fixation du bleu, et des résultats thérapeutiques obtenus. Il nous semble que la seule chose sur laquelle tous les auteurs se soient mis d'accord, c'est qu'il faut employer une solution de 0,5 à 1 p. 100 de bleu isamine et en administrer 2 à 4 grammes aux malades traités.

Le principal inconvénient du bleu isamine est la teinte bleue que prennent les malades auxquels on en a administré plus d'un gramme ; elle est plus particulièrement marquée à la face, sous les yeux. Les injections d'éosine conseillées par Bernhardt pour empêcher la teinte bleue de se produire n'ayant pas donné le résultat escompté, Roosen conseille aux malades l'emploi de poudre et de diverses crêmes. Ce sont surtout les personnes ayant des lésions du foie ou des reins qui sont exposées à cet inconvénient ; dans ces cas, la teinte bleue se maintient très longtemps, tandis que chez celles dont le foie est normal elle disparaît au bout de trois mois.

Les complications qui ont été observées à la suite des injections de bleu isamine varient suivant les cas. Roosen a remarqué chez certains de ses malades une élévation passagère de la température. Zadik a noté des sensations de chaleur, des palpitations et même des vertiges. Aussi recommande-t-il de pratiquer les injections sur les malades en position couchée. Une des patientes de Karrenberg (1929) est tombée en collapsus, avec arrêt de la respiration et faiblesse du pouls. Les injections suivantes ont provoqué chez le même sujet des vomissements si opiniâtres que le traitement a dû être interrompu. Une des malades de Baltzer (1928), âgée de quatre-vingt-

cinq ans, a fait un collapsus avec aphasie consécutive.

Roosen a remarqué que l'action du bleu se manifeste toujours à la périphérie de la tumeur. Si celle-ci n'est pas trop volumineuse, le bleu la sature entièrement et alors son influence thérapeutique se manifeste par la diminution de volume. Dans les cas de grosses tumeurs, celles-ci peuvent se résorber à la périphérie, mais elles continuent de se développer au centre. Plus la tumeur fixe de bleu et meilleurs sont les résultats cliniques. Les tumeurs largement couvertes de peau sont plus facilement saturées que d'autres, car la peau elle-même absorbe avidement le bleu : d'où les bons résultats que Roosen a enregistrés dans le cancer du sein. Le bleu donne les meilleurs résultats dans les cas où : 1° le malade n'a pas un trop mauvais état général ; 2° la tumeur n'est pas trop ulcérée, et 3° n'a pas été irradiée préalablement.

Roosen a remarqué que toutes les variétés de cancers ne fixent pas le bleu d'une façon égale. Ce fait avait déjà été signalé pour les tumeurs des animaux (Engel, Karczag, Teschler et Barok). Chez l'homme, les tumeurs de l'ovaire et du sein le fixent bien ; celles du tube digestif, au contraire, très mal. Bernhardt a également remarqué l'affinité du bleu pour les tumeurs de l'ovaire. Cet auteur a enregistré également des résultats satisfaisants dans le cancer du poumon, du sein et dans le lympho-sarcome où il a obtenu sur 4 cas traités une amélioration telle que les malades ont pu être considérés comme cliniquement guéris.

Zadik applique le bleu en combinaison avec le bismuth (Bi-Yatren, Bi-Diasporal) ; il a enregistré de bons résultats avec son traitement combiné dans le cancer de l'ovaire, du poumon et de l'appareil uro-génital ; dans les cas de cancer du corps utérin et du sein, les résultats ont été moins bons. Il rejette avec Roosen l'irradiation des tumeurs avant le traitement au bleu, car les rayons X lèsent les capillaires et empêchent de cette façon la fixation de la matière colorante. Par contre, il recommande l'application des rayons X après la série des injections.

Cramer (1930) fait précéder l'irradiation de ses malades par un traitement au bleu isamine à faible dose (1, 2 grammes) ; il a enregistré de bons résultats dans 5 cas.

Karrenberg (1929) n'a obtenu chez les cinq malades qu'il a traitées que des résultats modestes : nettoiement des plaies, affaissement des bords des ulcérations, amélioration de l'état général. Mais il y a lieu d'ajouter que ses malades n'ont été traitées que d'une façon très incomplète.

L'ensemble des résultats favorables enregistrés par les auteurs peut être divisé en résultats généraux (retour des forces et de l'appétit) et locaux (diminution du volume de la tumeur entraînant la cessation des douleurs, nettoiement des plaies avec tendances à la cicatrisation).

La saturation de la tumeur par le bleu étant à la base des résultats favorables, il faut s'efforcer d'augmenter le pouvoir de fixation de cette dernière. Roosen recommande pour cela tout particulièrement la diathermie. En effet, grâce à la vaso-dilatation produite par cette dernière au niveau de la tumeur, celle-ci retient mieux le bleu. Dans les tumeurs du tube digestif, la choline peut rendre de grands services. On sait depuis les travaux de Farkas que la choline dilate les vaisseaux abdominaux : il s'ensuit un ralentissement de la circulation sanguine très propice au dépôt du produit injecté.

Par contre, Roosen rejette le traitement combiné du bleu avec d'autres produits, bien que certains auteurs aient obtenu de bons résultats en soumettant leurs malades à un traitement combiné du bleu avec le bismuth (Zadik), le plomb (Bernhardt), les rayons X (Cramer). Fischer-Wasels (1930) a enregistré des résultats favorables en traitant des souris avec le bleu isamine et le gaz carbonique. D'après Roosen, si tous les produits avec lesquels on a traité le cancer en combinaison avec le bleu n'améliorent point les résultats, par contre ils ont le désavantage de masquer les effets produits par le bleu et d'en rendre l'étude systématique aléatoire, sinon impossible.

Toutefois, Cramer dénie toute valeur curative au bleu isamine ; il le considère comme un adjuvant du traitement par les rayons X. Schmidt (1923) avait fait remarquer qu'à la clinique où il était assistant au moment où le bleu isamine y était expérimenté, aucun effet thérapeutique n'a été observé chez les malades ainsi traités.

A côté des travaux d'expérimentation clinique pure, il en est d'autres, très rares encore, dans lesquels a été abordée l'étude microscopique de l'action du bleu isamine sur la cellule cancéreuse. Parmi eux, le plus important est celui de Dustin (1930) qui, par des biopsies successives prélevées sur deux malades au cours du traitement chimiothérapique en question, a étudié les modifications survenues dans les cellules néoplasiques à la suite de celui-ci.

Cet auteur a constaté que les injections de bleu isamine étaient suivies d'une diminution du nombre des mitoses et d'une légère tendance à la différenciation des cellules néoplasiques. La

diminution de l'index earyocinétique provoquée par le bleu isamine était moins marquée et, surtout, d'une durée moins longue que celle que l'on a l'habitude d'observer à la suite des irradiations par les rayons X ou le radium. Dans aucun des deux cancers pavimenteux traités, il n'y avait de filaments intereellulaires ni de globes perlés. Mais, sous l'influence du traitement, les cellules néoplasiques ont pris un aspect général d'éléments cellulaires plus mûrs.

D'après Dustin, le bleu isamine manifeste une influence toxique sur la chromatine des noyaux. Mais ses propriétés toxiques à l'égard de cette dernière ne s'exereent que tant que le bleu circule sous forme diffuse dans le sang du sujet injecté. En effet, dès les premières injections l'index mitotique baisse, pour remonter une fois que le colorant est fixé sous forme de grains colorés dans le tissu conjonctif et dans les éléments de l'appareil rétieulo-endothélial.

En raison de son aetion destruetive sur eertaines chromatines, Dustin range le bleu isamine dans le groupe des substances qu'il a nommées « earyoclasiques ». Ces substanees, telle la trypaflavine, les arsenieaux, les solutions faibles de certains acides, introduites dans l'organisme des animaux et particulièrement de la souris, entraînent une destruction pyenotique de nombreuses cellules de la eorticale du thymus, des centres germinatifs des follicules de la rate, des ganglions et des plaques de Peyer.

Mais les différentes ehromatines ne sont pas sensibles aux mêmes produits : Dustin a démontré, en effet, que la trypaflavine et eertains composés arsenicaux frappent surtout les cinèses des glandes de Lieberkühn dans l'intestin grêle, alors que d'autres arsenicaux les épargnent ; la trypaflavine injectée à une souris greffée avec un épithélioma mammaire frappe les mitoses thymiques, lymphatiques ou intestinales, mais elle respecte les mitoses testiculaires et celles du néoplasme greffé. Dustin appelle ee phénomène « sensibilité différentielle ».

Cet auteur n'a point constaté, dans les cancers humains, de phénomène de destruction pycnotique de leurs eellules. Mais, malgré les résultats thérapeutiques modestes qu'il a obtenus chez ses deux malades, son travail marque un pas en avant dans l'étude du traitement des tumeurs malignes par le bleu isamine en particulier et les produits chimiques en général.

En dépit des travaux multiples consacrés au traitement du cancer par les matières eolorantes il ne semble donc pas qu'on soit encore arrivé à des résultats pratiques. Pourtant, comme l'a noté Dustin, la destruetion directe des eellules néoplasiques par des produits ehimiques peut être théoriquement envisagée : bien souvent, en effet, celles-ci se montrent plus sensibles à l'action des produits toxiques que les cellules normales et, d'autre part, la chromatine des diverses cellules est différemment influeneée par ces derniers. Cette eonstatation permet donc d'envisager eomme possible la découverte de substances agissant sur certaines cellules néoplasiques à l'exclusion des cellules normales.

Bibliographie.

ALBRECHT et HECHT, Ueber natürliehe und erworbene Resistenz der Mäuse gegen Careinom (*Zentralb. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1909, t. XX, p. 1038).

ASTRALDI (A.), Acciou de quimioterapia a eosina-selenio-rubidio cn el cancer de la vejiga (*Rev. de la Universidad de Buenos-Aires*, 1927, n° 24, p. 502).

BALTZER, Ueber Isaminblau in der Karzinomtherapie (*Dtsche Med. W.*, 1928, n° 54, p. 2054).

BERNHARDT (H.), Démonstration d'un eas de eaneer de l'ovaire inopérable notablement amélioré par le bleu isamine (*Dtsche Med. W.*, 1927, n° 4, p. 756).

BERNHARDT (H.), Zur Behandlung inoperabler maligner Tumoren (*Klin. W.*, 1928, n° 16, p. 756).

BERNHARDT (H.), *Congrès de Wiesbaden*, 1928.

BERNHARDT (H.) et STRAUCH (CLAUS-BURKART), Zur Behandlung inoperabler Tumoren mit Isaminblau (*Zeischr. f. Krebsforsch.*, 1928, t. XXVI, p. 361).

BERNHARDT (H.), Zur Behandlung inoperabler maligner Tumoren mit Isaminblau (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1928, t. XXVII, p. 221).

BURROW (H.), The induetion of inflammation in the treatment of malignant and other locad diseases (*The Lancet*, 1929, t. CCXVII, p. 603).

CONTAMIN, DETŒUF et THOMAS, Thérapeutique expérimentale par les produits séléniés (*Bull. Ass. franç. étude du cancer*, avril 1913, t. VI, n° 4, p. 82).

CRAMER, Strahlenbiologie u. kombinierte Krebstherapie (*Med. Klin.*, n° 3, 1930, p. 79).

CRAMER, Erfahrungen mit der kombinierten Isaminblau-Strahlentherapie (*Strahlentherapie*, 1930, t. XXXVIII).

DELBET (P.), Traitement du cancer par le sélénium (*Bull. Assoc. franç. étude du cancer*, 1913, n° 4, t. VI).

DUSTIN, La pycnose expérimentale — ou crise caryoelasique — réalisée par l'injection de dérivés de l'aniline (*C. R. Soc. de biol.*, 1925, t. XCIII, p. 465).

DUSTIN, Les sensibilités différentielles aux poisons caryoclasiques chez la souris blanche (*C. R. Soc. de biol.*, 1925, t. XCIII, p. 1535).

DUSTIN, Étude eomparative entre l'action des radiations et l'aetion des poisons caryoelasiques (*Le Cancer*, 1927, p. 117).

DUSTIN et PITON, Études sur les poisons earyoelasiques. Les actions cellulaires déelenehées par les eomposés arsénieux (*Bull. Acad. royale de méd. de Belgique*, 1929, t. IX, n° 2, p. 26).

DUSTIN, Recherches sur l'action des poisons caryoclasiques sur les tumeurs malignes. Action du bleu isamine VI B (Tri-β-naphtylpararosaniline sulfonée) (*Bull. Acad. royale de Belgique*, 1930, t. X, n° 1, p. 19).

ENGEL (D.), Ueber Vitalfärbung von Impftumoren mit Säurefarbstoffen (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1925, t. XXII, p. 365).

FARKAS et FANGE, Die Wirkung des Milzextraktes auf die Farbstoffausscheidung aus dem Blute (*Biochem. Zeitschr.*, t. CLXXXII, p. 406).

FICHER-WASELS, Ueber Gasbehandlung bösartiger Gesihwülste und kachektischer Zustände (*Klin. W.*, 1928, n° 2, p. 53 ; n° 3, p. 106 ; n° 4, p. 153).

FICHER-WASELS, Die Behandlung bösartiger Geschwülste mit Sauerstoffkohlensäuregemischen in Verbindung mit Eisen u. Eisenfarbstoffen (*Frankf. Zeitschr. f. Path.*, 1930, n° 39, p. 1).

GAZA (VON W.), Betrachtungen über Vitalfärbung an einem Knochensarkom. Zugleich Beitrag zu dem Problem der Histologie u. Phagocytose (*Bruns Beitr. z. klin. Chir.*, 1926, t. CXXXV, p. 476).

GOLDMANN, Die äussere und innere Sekretion des gesunden Organismus im Lichte der vitalen Färbung, Tübingen, 1909.

GOSIO, Indikatoren des Bakterienlebens und ihre praktische Bedeutung (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1905, t. LI, p. 65).

JABOULAY et HORAND, Essais de traitement du cancer par les injections de trypauroth (*Lyon médical*, 1905, n° 31, p. 375).

KARCZAG, TESCHLER (L.) et BAROK (L.), Ueber die Beeinflussung der experimentellen malignen Geschwülste mit elektropen Substanzen. I (*Zeitschr. f. Krebsforch.*, 1924, t. XXI, p. 273).

KARCZAG et NEMETH (L.), Ueber die Beeinflussung der experimentellen malignen Geschwülste mit elektropen Substanzen. II (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1925, t. XXII, p. 407).

KARRENBERG, Zur Isaminblaubehandlung von Hautkarcinomen (*Klin. W.*, 1929, n° 7, p. 1269).

LAVERAN, Sur le traitement des trypanosomiases par l'acide arsénieux et le trypanroth (*C. R. Acad. des sciences*, 1905, t. CXLI, p. 91).

LEWIN (C.), Trypaflavin und Trypaflavinsilber (Argoflavin) in der Therapie maligner Geschwülste (*Therapie der Gegenwart*, 1920, n° 1, p. 10).

LEWIN (C.), Ueber nichtoperative Krebsbehandlung (*Therapie der Gegenwart.*, 1922, n° 3, p. 93).

LEWIN (C.), Die Chemotherapie der malignen Geschwülste (*Zeitschr. f. Krebsforch.*, 1928, t. XXVII, p. 132).

LIGNAC et KREUZWENDEDICH VON DEM BORNE, Verimpfung eines Mäusesarkom auf ungespeicherte u. auf mit Trypanblau gespeicherte Mäuse (*Krankheitsforsch.*, 1927, n° 2, p. 113).

MARSH et SIMPSON, Chemotherapeutic attempts with coal-tar derivatives on spontaneous mouse tumors (*Journ. of Cancer Res.*, 1927, n° 1, p. 149).

MANARA (L.), Reporti nuovi nella patologia e chemoterapia del canero (*Il Policlinico*, 1926, n° 33, p. 474).

MUNCK, Ueber den Einfluss von Vitaltrypanblauspeicherung auf das Wachstum von verimpften Mäusecarcinom- und Sarkom (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1928, t. XXVI, p. 317).

PENTIMALLI, Zur Farge der chemotherapeutischen Versuche auf dem Gebiete der experimentellen Krebsforschung (nebst einer Mitteilung über die Wirkungen des kolloidalen Wismuts) (*Dtsche med. W.*, 1924).

PRIGOSEN (R.-E.), Vital Staining of tumor cells after X-rays (*The Journ. of Cancer Res.*, 1924, t. VIII).

ROOSEN (R.), Zur Chemotherapie der bösartigen Geschwülste (*Dtsche med. W.*, 1923, n° 17, p. 538, et n° 18).

ROOSEN (R.), Isaminblau gegen bösartige Geschwülste (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1923, t. XXI, p. 338).

ROOSEN (R.), Intraperitoneale Öl-Farbstoffinjektionen gegen Mäusekrebs (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, t. XXII).

ROOSEN (R.), Isaminblau gegen inoperablen Brustkrebs (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1927, t. XXIV, p. 35).

ROOSEN (R.), Lässt sich die Wirkung des Isaminblaus auf bösartige Geschwülste verstärken? (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1928, t. XXVI, p. 461).

ROOSEN (R.), Bemerkungen zur Isaminblautherapie der bösartigen Geschwülste (*Zeitschr. f. Krebsforch.*, 1928, t. XXVII, p. 359).

ROOSEN (R.), Zur Isaminblautherapie der bösartigen Geschwülste (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1929, t. XXIX).

ROOSEN (R.), Zur Isaminblautherapie der bösartigen Geschwülste (*Zeitschr. f. Krebsforch.*, 1930, t. XXXI).

ROOSEN (R.), Isaminblaubehandlung von Hautcarcinomen (*Klin. W.*, 1928, n° 39, p. 1865).

ROOSEN (R.), Wirkt Isaminblau bei bösartigen Geschwülsten causal (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1930, t. XXXII, p. 526).

ROSSI, Sul trattamento dei tumori maligni inoperabili con bleu di metilene-silicato di sodio e solfato di magnesio (*Gazz. internaz. medic. chirurg.*, 1928, n° 22, p. 525).

ROSSI, Sul trattamento dei tumori maligni inoperabil con bleu di metilene-silicato di sodio e solfato di magnesio (*Il Policlinico*, 1928, n° 50, p. 2501).

SCHMIDT, Zur Chemotherapie der bösartigen Geschwülste (*Dtsche med. W.*, 1923, p. 830 et 1164).

SCHULL et VULLIEN, Recherches sur le traitement du cancer de l'estomac par le trypanroth. Guérison d'un cas de lymphadénie par l'emploi de ce nouvel agent thérapeutique (*Bull. gén. de thérapeutique*, 1906, t. CLVI, p. 767).

SIMPSON et MARSH, Chemotherapeutic experiments with coal-tar derivatives on spontaneous mouse tumors (*Journ. of Cancer Res.*, 1926, n° 1, p. 50).

SOKOLOFF, La liquéfaction des tumeurs malignes et le métabolisme du fer (*C. R. Soc. de biol.*, 1929, t. CII, p. 491).

UHLENHUTH, DOLD et BINDSEIL, Experimentelles zur Geschwulstfrage bei Tieren (*Münch. med. W.*, 1912, n° 32, p. 1782).

WALKER (C.-E.), The treatment of cancer with selenium (*The Lancet*, 1912, t. CLXXXII, p. 94).

WALLBACH, Vitalfärbungsstudien zum Isaminblauproblem (*Med. Klin.*, 1930, n° 3, p. 94).

WASSERMANN (A.), KEYSSER et WASSERMANN (M.), Chemotherapeutische Versuche an tumortragenden Tieren (*Dtsche med. W.*, 1911, n° 37, p. 2388).

WASSERMANN (A.), V. HANSEMANN et WASSERMANN (M.), Chemotherapeutische Versuche an tumortragenden Tieren (*Berl. klin. W.*, 1912, p. 4).

WEIL (R.), Chemotherapeutic experiments on rat tumors (*Journ. of Cancer Res.*, 1916, t. I, p. 95).

WERNER, Ueber Einfluss des Scharlachrotes auf Mäusetumoren (*Münch. med. W.*, 1908, p. 2267).

ZADIK, Ueber die kombinierte Chemotherapie bösartiger Geschwülste (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1930, t. XXXI, p. 199).

ZADIK, Chemotherapeutische Studien an verimpften und spontanen Tumoren (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1930, t. XXX, p. 473).

ZADIK, Die kombinierte Behandlung maligner Geschwülste mit Wismut und Isaminblau (*Dtsche med. W.*, 1930, n° 20, p. 826).

LA CHOLESTÉRINE DANS LE CANCER

PAR

le Dr A.-H. ROFFO
Directeur de l'Institut de médecine expérimentale pour l'étude et le traitement du cancer (Buenos-Aires).

L'hypercholestérinie des tissus néoplasiques est une question qui me préoccupe depuis beaucoup d'années. Dans une conférence faite à la Faculté de médecine de Montevideo, en 1916 (1), j'ai communiqué les premiers résultats que j'avais obtenus et indiqué que « les dosages de la cholestérine chez le rat et dans la tumeur qu'il porte démontrent le pouvoir énorme d'absorption de cette dernière par rapport aux autres tissus, dans une proportion telle que très souvent la tumeur contient plus du double de cette substance que l'animal entier, porteur de la tumeur ». Les mêmes considérations ont été présentées en 1917 au Congrès de microbiologie latino-américain, réuni à Buenos-Aires, quand, en qualité de rapporteur, j'ai exposé la question du cancer expérimental (2). De nouveaux dosages, réalisés avec des tumeurs animales et humaines, ont confirmé les résultats antérieurs, en démontrant qu'il ne se produit pas seulement une fixation importante de la cholestérine dans le tissu néoplasique, mais aussi que son métabolisme est régularisé par une activité plus grande des organes cholestérinogènes.

D'autre part, on peut modifier aussi le terrain pour le développement des néoplasies, en modifiant la teneur en cholestérine par la suppression de son apport exogène. Dans les expériences que nous avons réalisées, en soumettant les animaux à une diète privée de cholestérine, nous avons observé que ce régime exerce une influence notable sur la tumeur ; celle-ci ne se développe pas; et, si elle se développe, la croissance en est lente et maigre (3).

Il s'agit d'un phénomène qui se produit aussi dans les états précancéreux des tissus. Dans des recherches que j'ai faites, en étudiant (pour disposer d'un meilleur contrôle) les lésions néoplasiques de la peau, j'ai observé des faits que je grouperai de la manière suivante :

Faits relatifs à des sujets porteurs de lésions précancéreuses;

Faits relatifs à des sujets porteurs de tumeurs cancéreuses définies.

Faits relatifs à la peau de sujets normaux.

I

Pour déterminer les relations existant entre ces faits biochimiques et la cancérologie humaine, nous avons fait des recherches chez un même sujet, en prenant des portions de la peau normale et des portions de peau avec des lésions précancéreuses dans quelques cas, et dans d'autres, de peau avec des lésions cancéreuses définies (4).

Lésions précancéreuses. — Chez 20 patients, on a dosé la cholestérine, d'une part en une ou plusieurs régions de la peau saine, d'autre part dans la région précancéreuse. On a constamment trouvé que le taux de la cholestérine (pour 100 parties de matière sèche) est beaucoup plus élevé dans la peau précancéreuse que dans la peau saine. Le taux de cholestérine observé dans la peau normale de l'abdomen a varié de 0,26 à 0,44 p. 100 ; dans la peau de la face, il a varié de 0,45 à 0,70 p. 100 ; dans la peau précancéreuse, il a atteint 1,60 et 1,80 p. 100.

Cancers épithélio-cutanés. — 26 cas de tumeurs diverses de la peau ont fourni une teneur moyenne de cholestérine de 1,63 (p. 100 de matière sèche), avec des teneurs extrêmes de 0,78 p. 100 et 2,56 p. 100.

II

Cette richesse en cholestérine des régions précancéreuses est accompagnée de cholestérinémie ; et en présence des résultats obtenus dans 60 cas, dont les détails ont été publiés en 1926, il faut se demander si cette dernière est fonction de la cellule néoplasique ou si elle est le résultat de la préparation du terrain par un double facteur, endogène et exogène (nutrition). Les faits expérimentaux semblent être, pour le moment, en faveur de cette dernière opinion (5).

L'influence de la nutrition hyperlipoïdique sur le développement de la néoplasie est un élément qui plaide en faveur de cette dernière conception A l'appui de cela, il faut ajouter les résultats que j'ai obtenus en étudiant la relation entre la cholestérine et la croissance des tissus normaux et néoplasiques, investigations réalisées avec les cultures de tissus *in vitro* (6). Au fur et à mesure de la multiplication cellulaire, on observe une diminution de la cholestérine du milieu de culture ; les pourcentages sont très hauts pour le tissu néoplasique (arrivant à 83, 82, 72 p. 100), tandis qu'ils sont inférieurs pour le tissu normal (diminution de 8, 11 et 16 p. 100).

Ces informations concordent avec celles que nous avons obtenues, en dosant la cholestérine dans l'embryon de poulet à mesure de sa croissance, en relation avec les restes du jaune d'œuf ; on observe une courbe ascendante, qui va de 1,21 p. 100 dans les premiers jours d'incubation, à 2,34 p. 100,

quand le développement complet est atteint (7).

Plus tard, ces résultats ont été confirmés par d'autres que nous avons obtenus *in vivo* et qui signalent le pouvoir d'absorption du tissu néoplasique pour la cholestérine. Dans ces investigations, nous avons déterminé la cholestérinémie du sang artériel et de la veine efférente de la tumeur. Ces recherches ont été faites avec des tumeurs humaines, de rat et de poulet (8, 10, 11, 12). Dans tous les cas étudiés, il y a une hypocholestérinémie qui est en relation directe avec la tumeur. Ce phénomène, ajouté aux informations antérieures, indique dans le tissu néoplasique une absorption notable de la cholestérine, ce que je rapporte au pouvoir énergétique si spécial de cette cellule.

Ainsi, l'étude du *substratum lipoidicum* acquiert un intérêt spécial. Dans le but de connaître si, à l'âge du cancer, on observe des modifications préparatoires dans le milieu organique, j'ai fait des déterminations sur 110 sérums humains normaux de tous les âges, depuis un mois jusqu'à quatre-vingt-quatorze ans. J'ai observé que, si la cholestérinémie est de 0,60 p. 1000 pendant les premiers mois de la vie, à vingt ans elle est de 0,99 p. 1 000 et à quarante ans, de 1,91 p. 1 000, pour arriver à être de 2 grammes p. 1 000 entre cinquante et cinquante-quatre ans (9).

Un autre des facteurs, auquel nous nous sommes référé, est la grossesse. L'hypercholestérinémie, qui se produit pendant son évolution, établit un parallélisme (commun avec d'autres réactions biologiques) avec le processus néoplasique au moins en ce qui concerne la croissance des tissus et les modifications du terrain qu'elle provoque. C'est ainsi que, non seulement l'hypercholestérinémie qu'on observe se développe d'accord avec l'évolution du fœtus, jusqu'à atteindre des chiffres très élevés (3 grammes p. 1 000), mais aussi une tumeur cancéreuse apparaissant dans ces conditions acquiert un développement et un caractère de malignité plus grands que ceux qu'on remarque ordinairement.

III

Si l'on considère maintenant le taux de morbidité par cancer, d'après les localisations, on observe que ce sont les tumeurs de la peau qui se présentent avec la plus grande fréquence.

Dans le dispensaire de l'Institut, ces malades sont une légion en comparaison des autres localisations. Sur un total de 8 000 cancers observés, la prépondérance de la localisation cutanée attire l'attention,

Dans le tableau suivant de la mordidité de nos malades, les nombres sont rapportés à 100 malades. Ce sont les seuls chiffres comparables, car ceux qui se réfèrent à la mortalité manquent de précision, les carcinomes de la peau étant ceux qui sont influencés le plus amplement par les traitements physiques.

Fréquence p. 100 des localisations cancéreuses à l'Institut de médecine expérimentale pour l'étude et le traitement du cancer, Buenos-Aires.

		Taux de morbidité.
Carcinomes	de la peau de la face	26,11 p. 100.
—	du sein	16,35 —
—	de la matrice	11,84 —
—	du larynx	5,60 —
—	de l'œsophage	5 —
—	de l'estomac	4,31 —
—	du voile du palais	3,15 —
—	du vagin	1,59 —
—	du médiastin	1,33 —
—	de l'œil	1,22 —
—	de l'anus	1,10 —
—	de l'intestin	1,09 —
—	du foie	0,63 —
—	de la parotide	0,52 —
—	du pénis	0,49 —
—	du poumon	0,33 —
—	de la vessie	0,32 —
—	de la prostate	0,28 —
—	de l'ovaire	0,16 —
—	du rein	0,15 —
—	du pancréas	0,12 —
—	de la thyroïde	0,10 —
Etc...		

A quoi peut-on attribuer cette prédominance de la localisation cutanée du cancer ?

Un fait d'observation constant attire l'attention en clinique cancérologique : la fréquence extraordinaire des carcinomes développés dans *la peau de la face* et la rareté avec laquelle on observe ces tumeurs dans la peau couverte par les vêtements.

En rapport avec cela et en me référant seulement à l'un des facteurs acceptés par la plupart des auteurs pour la cancérisation des tissus, le terrain biologique, j'ai dirigé mes recherches vers l'étude de la cholestérinie dans les différentes régions de la peau.

Dans ce but, j'ai entrepris, en premier lieu, la détermination de la cholestérine simultanément dans la peau normale d'un même sujet, morceau de peau découverte (face) d'une part, et de l'autre, peau recouverte (abdomen).

Pour cela, sur la peau dépourvue de tout tissu adipeux, réduite à l'état de matière sèche, et après plusieurs extractions, j'ai effectué le dosage de la cholestérine par la méthode de Grigaut, c'est-à-dire avec la réaction de Liebermann. Les dosages

ont été exécutés sur le tissu réduit à l'état de matière sèche de poids constant.

Examinons successivement les résultats chez les sujets porteurs de néoplasme, et les sujets atteints d'affection non néoplasique dans les deux sexes.

Sexe masculin. — a. *Sujets porteurs de néoplasme.* 23 sujets examinés, dont l'âge va de trente-neuf à soixante-douze ans : taux moyen de la cholestérine dans la peau de la face 1,08 p. 100 (maximum 1,87 ; minimum 0,50) ; taux moyen de la cholestérine dans la peau de l'abdomen 0,36 p. 100 (maximum 0,95 ; minimum 0,17) ; excédent moyen de la cholestérine dans la peau de la face par rapport à la peau de l'abdomen 0,72 p. 100 ; rapport moyen des teneurs en cholestérine dans les peaux de la face et de l'abdomen 3/1.

b. *Sujets non porteurs de néoplasme.* 9 sujets examinés, dont l'âge va de huit mois à soixante-dix ans : taux moyen de la cholestérine dans la peau de la face 0,52 p. 100 (maximum 0,73 ; minimum 0,35) ; taux moyen de la cholestérine dans la peau de l'abdomen 0,25 p. 100 (maximum 0,37 ; minimum 0,16) ; excédent moyen de la cholestérine dans la peau de la face par rapport à la peau de l'abdomen 0,27 p. 100 ; rapport moyen des teneurs en cholestérine dans les peaux de la face et de l'abdomen 2/1.

Sexe féminin. — a. *Sujets porteurs de néoplasme.* 14 sujets examinés, dont l'âge varie de vingt-sept à soixante-quinze ans : taux moyen de la cholestérine dans la peau de la face 0,36 p. 100 (maximum 0,74 ; minimum 0,17) ; taux moyen de la cholestérine dans la peau de l'abdomen 0,21 p. 100 (maximum 0,40 ; minimum 0,14) ; excédent moyen de la cholestérine dans la peau de la face par rapport à la peau de l'abdomen 0,15 p. 100 ; rapport moyen des teneurs en cholestérine dans les peaux de la face et de l'abdomen 1,7/1.

b. *Sujets non porteurs de néoplasme.* 8 sujets examinés, dont l'âge varie de quatorze à cinquante-deux ans ; taux moyen de la cholestérine dans la peau de la face 0,34 p. 100 (maximum 0,60 ; minimum 0,17) ; taux moyen de la cholestérine dans la peau de l'abdomen 0,23 p. 100 (maximum 0,47 ; minimum 0,15) ; excédent moyen de la cholestérine dans la peau de la face, par rapport à la peau de l'abdomen 0,11 p. 100 ; rapport moyen des teneurs en cholestérine dans les peaux de la face et de l'abdomen 1,4/1.

Les résultats énumérés ci-dessus montrent l'existence d'une cholestérinie plus marquée dans la peau de la face que dans celle de l'abdomen. Par rapport au sexe, ce phénomène est plus accentué chez l'homme que chez la femme, fait bien important, comme nous le verrons plus loin.

L'augmentation de la cholestérine dans la peau de la face par comparaison avec celle de l'abdomen a été dans beaucoup de cas six fois et demie et trois fois plus grande, mais toujours au moins deux fois. En opposition avec ces résultats, le contenu de la cholestérine de la graisse sous-cutanée de la même peau examinée reste plus ou moins invariable pour les deux localisations.

IV

A quoi est due cette hpyercholestérinie cutanée de la face? Si nous considérons le fait que ce phénomène se produit seulement dans la peau exposée à l'action du soleil et non dans celle couverte par les vêtements, il est possible de rapporter ces résultats à une propriété d'héliotropisme positif de la cholestérine.

De nouvelles investigations appuient cette opinion.

En effet, il existe sur la tête des régions cutanées qui sont protégées des rayons solaires, comme le front de l'homme ; et il y en a d'autres qui reçoivent l'action de ces rayons plus intensément, comme par exemple le nez et la joue. D'après cette idée, nous avons effectué des déterminations dans la peau de ces différentes régions de la face chez l'homme et la femme, en tenant compte des habitudes différentes chez les deux sexes en ce qui concerne l'emploi du chapeau, car chez les femmes la tête est toujours découverte, au moins chez celles qui nous ont fourni de la peau pour nos déterminations (des paysannes pour la plus grande part).

Ci-après nous donnons les résultats que nous avons obtenus, séparés en deux groupes, d'après le sexe. Nous avons pris comme régions exposées au soleil le front et la joue, et comme région protégée, l'abdomen :

Sexe masculin. — Chez 19 sujets (11 paysans ou cultivateurs, 8 ayant d'autres professions) on a étudié comparativement au point de vue de la teneur en cholesterine les peaux de l'abdomen, de la joue et du front.

Paysans. —Taux moyen de la cholestérine : dans la peau de l'abdomen 0,194 p. 100, dans la peau de la joue 0,401 p. 100, dans la peau du front 0,358 p. 100. Excédent moyen de la cholestérine : dans la peau de la joue par rapport à la peau de l'abdomen 0,207 et par rapport à la peau du front 0,043 (chez deux paysans seulement, la peau du

front s'est montrée un peu plus riche en cholestérine que la peau de la joue).

Professions non paysannes. Taux moyen de la cholestérine : dans la peau de l'abdomen 0,172 p. 100, dans la peau de la joue 0,472 p. 100, dans la peau du front 0,372 p. 100. Excédent moyen de la cholestérine : dans la peau de la joue par rapport à la peau de l'abdomen 0,300 et par rapport à la peau du front 0,100.

Chez 8 autres sujets (dont 7 vivant en plein air) on a étudié comparativement au point de vue de la teneur en cholestérine les peaux de l'abdomen, du front et du nez. Voici les teneurs moyennes trouvées : peau de l'abdomen 0,190 p. 100, peau du front 0,350 p. 100, peau du nez, 0,619 p. 100. Dans tous les cas la peau du nez contenait davantage de cholestérine, et souvent beaucoup plus que la peau du front.

Sexe féminin. — Chez 10 sujets, voici les taux moyens de la cholestérine : dans la peau de l'abdomen 0,14 p. 100 ; dans la peau de la joue 0,19 p. 100 ; dans la peau du front 0,25 p. 100. La peau du front contient 7 fois sur 10 cas davantage de cholestérine que la peau de la joue ; dans 3 cas seulement sur 10, la peau de la joue était un peu plus riche en cholestérine que la peau du front.

Dans une autre série de 5 femmes, (dont 4 occupées aux travaux domestiques et 1 institutrice) on a dosé comparativement la cholestérine dans la peau de l'abdomen, du front et du nez. On a trouvé les taux moyens suivants : peau de l'abdomen 0,176 p. 100 ; peau du front 0,200 p. 100 ; peau du nez 0,350 p. 100.

Les résultats des dosages ci-dessus démontrent une cholestérinie de la peau, variable selon les régions.

En considérant les régions couvertes par les vêtements et les régions exposées au soleil, on observe que le taux de cholestérine est peu prononcé dans les premières, tandis qu'il est très prononcé dans les autres ; on constate ici une augmentation qui, en quelques cas, arrive au double ou au triple.

Ainsi, comme nous l'avons mentionné ci-dessus, on voit que non seulement la peau du ventre contient la quantité la plus petite de cholestérine, mais qu'il existe aussi dans la peau de la face des différences appréciables entre les différentes régions protégées du soleil par le chapeau (front) ou exposées à ses rayons (joue, nez).

On observe une teneur moindre de la cholestérine dans la région du front par comparaison avec la joue ; le même phénomène se répète par rapport à la peau du nez ; on remarque que les différences observées sont beaucoup plus grandes entre le front et le nez qu'entre le front et la joue. Ce fait est bien explicable si l'on tient compte du fait que le nez est l'organe le plus exposé aux rayons solaires.

Ces expériences ont été complétées par des recherches entreprises sur la peau de femmes qui n'ont jamais connu l'emploi du chapeau, la peau de leur front étant, par conséquent, exposée au soleil. Dans la dernière série de 5 femmes, on observe que les différences entre le front et la joue sont très peu marquées.

V

En présence de ces déterminations chimiques qui rapportent l'hypercholestérinie à une fonction héliotropique de cette substance, j'ai entrepris une recherche complémentaire (13) sous la forme suivante : de deux lots de rats blancs l'un a été soumis à l'irradiation du soleil, et l'autre à l'action des rayons ultra-violets.

Afin de disposer d'un meilleur contrôle des résultats, nous avons extirpé à chaque animal un morceau de la peau du dos du côté gauche, préalablement épilée, et déterminé la quantité de cholestérine en matière sèche. Ensuite on a soumis la peau du dos du côté opposé de cet animal de contrôle à l'irradiation.

On a exposé les animaux du premier groupe (soleil) à l'irradiation solaire pendant deux heures par jour et pendant un nombre de jours qui a varié de 10 à 28. Les animaux étaient dans des cages de bois, couvertes d'un filtre de plomb muni d'un orifice correspondant à la région du thorax à irradier. On extirpait le même jour le morceau de peau de contrôle, ainsi que le morceau de peau irradiée.

On a observé dans la peau ainsi traitée une augmentation progressive de la cholestérine qui va de 23 p. 100 pour le rat irradié pendant dix jours à 100 p. 100 pour le rat irradié pendant vingt-huit jours.

Chez 12 rats, on a pratiqué une expérience analogue, au moyen des rayons ultra-violets. Ces rayons ont agi de 5 à 470 minutes. On a toujours obtenu une augmentation de la cholestérine dans la peau irradiée.

VI

Je crois que ces résultats suffisent pour considérer la fixation de la cholestérine dans la peau comme une conséquence d'une propriété hélio-

tropique. En étudiant le processus intime de ce phénomène, je me suis occupé de la photo-activité de ce corps (14). Le même sujet a été étudié aussi par Hamano Sadayuki (15), Strinesky (16), Foveau de Courmelles (17), Vollmer (18).

Le but de l'investigation entreprise a été de connaître les relations physico-chimiques de ce corps avec les irradiations solaires. A cet effet, nous avons eu recours à la plaque photographique. Nous avons irradié la cholestérine avec les rayons solaires et ultra-violets, ceux de Rœntgen et du radium ; nous avons observé, particulièrement avec les rayons solaires et ultra-violets, une photo-activité dont l'énergie persiste plusieurs jours.

D'autre part, il s'agit d'une propriété de la cholestérine qui se produit dans ses états de cristallisation ainsi que d'émulsion et même de solution. L'effet photochimique doit être considéré comme une émanation. Dans l'interprétation de ce phénomène il faut voir un processus d'oxydation. L'irradiation provoque une modification moléculaire de la cholestérine avec l'intervention de l'oxygène de l'air, ce qui produit l'émanation qui nous occupe. La cholestérine ainsi irradiée est photo-active directement, sans qu'on puisse attribuer ce phénomène à l'atmosphère dans laquelle elle se trouve.

C'est ainsi que si l'on irradie deux récipients contenant de la cholestérine et si l'on extrait par le vide le gaz de l'un d'eux, les impressions produites par les deux récipients sur la plaque photographique sont identiques.

Cependant, cette photo-activation ne se produit qu'en présence de l'air ou d'un milieu oxygéné. Si l'irradiation se réalise dans un milieu d'oxygène pur, ou d'ozone, la photo-activité produite est plus intense que quand on réalise l'irradiation dans l'air.

En opposition avec cela, quand on pratique l'irradiation de ce corps dans un milieu de CO^2, N, H, ou dans le vide, il ne se produit aucune photo-activité.

VII

En conséquence de ce que nous venons d'exposer, il y a une série de faits qui sont en rapport entre eux : l'hypercholestérinie du tissu précancéreux et celle du tissu cancéreux de la peau, l'hypercholestérinie de la peau soumise aux irradiations solaires.

D'autre part, si les régions les plus exposées au soleil (nez) présentent la teneur la plus élevée en cholestérine, elles sont aussi celles qui développent le pourcentage le plus haut de tumeurs. On peut apprécier cela dans le tableau suivant, dans lequel les chiffres de morbidité ont été calculés d'après un total de 8 000 malades traités dans l'Institut :

Fréquence du carcinome du nez	61,4	p. 100.
— de la joue	18,0	—
— du front	7,7	—
— de l'oreille	7,9	—
— de la région temporale	4,0	—

Les expériences que j'ai décrites, mettant en évidence la photo-sensibilisation de la cholestérine, peuvent nous expliquer l'augmentation du dynamisme cellulaire en rapport avec cette action photodynamique. Dans les régions exposées au soleil, il existe une hypercholestérinie qui peut contribuer à prédisposer le terrain en raison des propriétés eubiotiques et de l'hyperactivité des fonctions cellulaires qui la caractérisent.

En outre, on sait bien que les irradiations solaires n'augmentent pas seulement les oxydations organiques, mais qu'elles accélèrent aussi les échanges en général, en augmentant l'osmose cellulaire.

Si la lumière doit être considérée comme un agent de fixation dans l'organisme de certains ions, comme par exemple le calcium, elle doit influer aussi, d'après nos expérimentations, comme fixateur de la cholestérine (photo-activité, hypercholestérinie des tissus irradiés par le soleil).

La cholestérine n'aurait donc pas seulement la propriété d'une substance photodynamique, mais encore celle d'un accumulateur organique de la lumière.

D'autre part, cela expliquerait aisément les différences d'action de certains éléments végétaux, selon l'époque à laquelle ils sont recueillis ou le temps qu'ils ont été exposés au soleil. Beaucoup de phénomènes naturels, ainsi que les influences météorologiques sur certains processus biologiques non encore suffisamment expliqués, appartiennent à cet ordre d'idées. Tel est le cas des nègres, où la pigmentation de la peau produit une protection contre l'absorption des rayons lumineux. D'où leur résistance aux phénomènes phototoxiques, ainsi qu'au développement du carcinome cutané, lequel, selon certains auteurs, est extrêmement rare, surtout chez les nègres qui mènent une vie sauvage. Cela est dû, à mon avis, à une distribution homogène de la cholestérine dans toute la peau en raison de l'exposition totale de celle-ci à la lumière du soleil.

Bibliographie.

1. Roffo (A.-H.), Cancer expérimental (*Annales de la Faculté de médecine de Montevideo*, 1916).
2. Roffo (A.-H.), Cancer expérimental. Diagnostic biologique du cancer (*Congrès de microbiologie et hygiène*, Buenos-Aires, 1916).
3. Roffo (A.-H.), La cholestérine dans les tumeurs malignes (*Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1924, p. 500).
4. Roffo (A.-H.), Lésions précancéreuses et cancéreuses et leur relation avec la cholestérine (*Bull Inst. méd. exp.*, vol. III, 1926, p. 11).
5. Roffo (A.-H.), L'hypercholestérinémie dans les états précancéreux (*Bull. de l'Inst. de méd. exp.*, vol. III, 1926, p. 559).
6. Roffo (A.-H.), Relation de la cholestérine avec la croissance de tissus normaux et néoplasiques *in vitro* (*Bull. de l'Inst. de méd. exp.*, vol. IV, 1927, p. 55).
7. Roffo (A.-H.) et Azaretti (I.), La cholestérine et sa relation avec la croissance des tissus. Recherches sur des embryons de poulet (*Bull. Inst. méd. exp.*, vol. III, 1926, p. 629).
8. Roffo (A.-H.), La nutrition et le développement des tumeurs. Importance des lipoïdes (*Bull. de l'Inst. de méd. exp.*, vol. VI, 1929, p. 170).
9. Roffo (A.-H.), La cholestérine selon l'âge et son rapport avec le développement du cancer (*Bull. de l'Inst. de méd. exp.*, vol. III, 1926, p. 195).
10. Roffo (A.-H.) et Correa (L.-M.), Influence des lipoïdes sur la croissance des tumeurs (*Bull. de l'Inst. de méd. exp.*, vol. IV, 1927, p. 531).
11. Roffo (A.-H.), Adsorption de cholestérine par la tumeur. La cholestérine passant par la tumeur. Résultats expérimentaux (*Bull. de l'Inst. de méd. exp.*, vol. V, 1928, p. 101).
12. Roffo (A.-H.), Les lipoïdes dans la nutrition et dans la croissance des tumeurs (*Bull. de l'Inst. de méd. exp.*, vol. VII, 1930, p. 539).
13. Roffo (A.-H.) et Pilar (F.), La fonction héliotropique de la cholestérine (*Bull. de l'Inst. de méd. exp.*, n° 23, 1930, p. 23).
14. Roffo (.A-H.), La photo-activité de la cholestérine en relation avec le cancer (*Bull. de l'Inst. de méd. exp.*, n° 24, 1930, p. 555).
15. Hamano Sadayuki, Photoaktivierung von Vitamin A, Cholesterin, von Fetten und anderen Substanzen durch Ultraviolet-strahlen (*Biochem. Zeitschr.*, 1925, p. 438. — *Ibid*, 1925, p. 163, 438. — *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1925, 1, n° 10). — Photoaktivierung von Cholesterin, Fetten und anderen Substanzen durch X-Strahlen (*Biochem. Zeitschr.*, 1926, p. 432).
16. Strinesky (J.), Die Photoaktivität des Cholesterins (*Biochem. Zeitschr.*, 1927, p. 388).
17. Foveau de Courmelles, Les phototoxies (*Revue de pathologie comparée*, XXX, n° 384-385, p. 466, 1930).
18. Vollmer (H.), Photoaktivitätsstudien (*Biochem. Zeitschrift*, 1926, p. 467).

LES CANCERS DU POUMON D'ORIGINE PROFESSIONNELLE

PAR

S. DOUBROW

Chargé des fonctions de chef de laboratoire à l'Hôpital Laennec.

Parmi les cancers d'origine professionnelle, le cancer du poumon peut incontestablement se prévaloir de la priorité historique. Comme le dit fort justement O. Teutschlaender (1) : « ... la néoplasie décrite, depuis le XVIIe siècle, sous le nom de la « maladie des mineurs » est certainement le premier cancer professionnel dont nous avons une connaissance exacte, et dont le nombre de victimes s'élève à 52,75 p. 100 d'un effectif de 600 700 mineurs ».

Il n'est pas étonnant qu'une pareille statistique ait jeté l'alarme et qu'au Congrès des maladies professionnelles qui s'est tenu à Lyon le 3 avril 1929, le professeur Löwy (de Prague) ait demandé « l'institution d'enquêtes à Cobalt-city (Canada), à Skutermud (Norvège), à Johan-Georgenstadt, Altenbourg, Zimwald, Bibern-Richelsdorf, Rahusdorf, Slegen, Musen, Oberdhlemma (Allemagne), au Rajputana (Indes britanniques), à Allemont près de Grenoble (France), etc.

Nous rapporterons dans cette revue les constatations faites au sujet de ce cancer professionnel en Allemagne et en Tchécoslovaquie et essayerons d'en tirer des conclusions cliniques, hygiéniques et médico-légales.

Il faut cependant constater tout d'abord qu'en Allemagne même, où le cancer des mineurs de Schneeberg a donné lieu à une enquête serrée à laquelle ont participé toutes les compétences médicales de la région de Dresde, dans la personne des professeurs Rostoski, Saupe, Schmorl et Riesel, seules les mines de Schneeberg ont donné lieu à la constatation et à l'enregistrement du cancer du poumon d'origine professionnelle, si bien que cinq ans après le mémoire princeps de Rostoski, Saupe et Schmorl (2), le professeur O. Teutschlaender (3) pouvait écrire : « Ce cancer, par suite de la cessation de l'exploitation, touche à sa fin et bientôt il ne présentera plus que l'intérêt d'une curiosité historique. » Il est donc établi, sans contestation possible, qu'en Allemagne même où depuis longtemps l'attention des médecins, et,

(1) Die Berufkrebse... (*Zeitschr. für Krebsforschr.*, 1930, t. XXXII, p. 614).

(2) Die Bergkrankheit der Erzbergleute in Schneeberg in Sachsen (« Schneeberger Lungenkrebs ») (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1926, t. XXIII, p. 360).

(3) *Loc. cit.*

empressons-nous de le dire, des pouvoirs publics fut attirée sur cette maladie professionnelle, les industries dénoncées comme dangereuses par Löwy en 1929 ne semblent pas avoir donné lieu à des constatations autorisant à généraliser la « maladie de Schneeberg » à d'autres entreprises minières.

En France, les travaux récents parus sur le cancer du poumon ne montrent pas que la population minière soit éprouvée par cette maladie. Sur 46 observations réunies dans la thèse de Huguenin (1), il n'y a pas un seul mineur ; les 29 observations françaises de la thèse de Pilot (2) ne signalent non plus aucun mineur ; le très important mémoire de Rist et Rolland (3) contenant 23 observations ne compte point de mineurs. Enfin la thèse de Pouyel (4), faite dans le service du Dr Croisier à Saint-Étienne, mentionne *un seul mineur* sur 33 observations. Nous verrons l'importance de cette statistique lorsque nous aurons à discuter le côté médico-légal du problème.

***

Bien que connue depuis très longtemps (Agricola, 1500 ; Mattessus, 1559; Pausa, 1614 ; Engelschall, 1723 ; Henckel, 1728 ; Scheffler, 1770), la *maladie des mineurs de Schneeberg* n'a été reconnue comme néoplasique qu'à une époque relativement récente. En effet, c'est le mémoire de Herting et Hesse (1879) et les recherches nécropsiques de Weigert et Wagner qui, pour la première fois, qualifient cette maladie du nom de « cancer ». Ces auteurs pensent même en avoir saisi les causes étiologiques, qui seraient pour eux « comme agents prédisposants, l'irritation mécanique, provoquée par l'inhalation des particules anguleuses de la poussière dégagée par le travail de perforation, et en second lieu les intempéries auxquelles sont exposés les mineurs à l'entrée et à la sortie des puits, ainsi que les déplorables conditions sociales de leur existence ». Comme agent déterminant, ces auteurs accusent explicitement « l'arsenic dans la poussière des mines ».

Cohnheim (1882) croyait à l'action d'un microorganisme parasitaire vivant dans l'eau des mines.

L'action déterminante de la pneumokoniose a été admise par Anke (1884) et Arnstein (1913), implicitement aussi par Marguerite Uhlig dans sa thèse (1920).

Par contre, Riesel est partisan d'une action chimique des gaz arsenicaux qui doivent se produire sous l'action de la chaleur dégagée par le travail des perforatrices et peut-être aussi par l'action fermentative des champignons infecteurs rencontrés dans ces mines.

Enfin en 1922 les pouvoirs publics de Saxe avaient nommé une commission médicale composée de Rostoski, Saupe, Schmorl et Assman « pour étudier cliniquement, radiologiquement et anatomiquement la maladie cancéreuse de Schneeberg et pour la combattre ».

Nous n'insisterons pas sur les considérations historiques et économiques du rapport de ces auteurs qu'on trouvera dans le travail cité plus haut.

***

Au point de vue démographique, la population minière de Schneeberg, qui s'élevait au début du siècle à 700-800 ouvriers, n'en comptait en 1921 que 149 ; en 1926, l'effectif est tombé à 54.

L'âge moyen des sujets examinés par Rostoski et Saupe a été de quarante-quatre ans et dix mois, car à cette époque déjà la mine n'embauchait plus de nouveaux ouvriers.

L'âge moyen des sujets morts du « cancer de Schneeberg » est de cinquante-cinq ans. Les limites sont comprises entre trente-sept et soixante-neuf ans. Mais les auteurs se refusent d'infirmer les statistiques anciennement établies et qui donnent une moyenne de quarante à cinquante ans, étant donnée l'élévation générale de l'âge moyen de l'effectif examiné que nous venons de signaler.

Sur 154 ouvriers examinés, les auteurs ont enregistré 21 décès en trois ans et demi. Ils ont pu pratiquer 13 autopsies qui ont confirmé le diagnostic clinique du cancer du poumon. Dans 8 cas, l'autopsie n'a pas été pratiquée, mais il s'y trouve encore deux cas avec diagnostic clinique de cancer du poumon. Ainsi on peut compter 62 p. 100 de cancer du poumon confirmé par l'autopsie. La statistique clinique donnerait 71 p. 100.

Les auteurs signalent deux cas de cancer du poumon chez des ouvriers ayant changé de métier depuis dix et vingt-deux ans. Ils les considèrent néanmoins comme des « cancers de Schneeberg ».

***

Au point de vue clinique, le cancer de Schneeberg ne diffère guère des autres cancers du poumon étudiés un peu partout au cours de ces dernières années.

(1) HUGUENIN, Thèse de méd., Paris, 1928.
(2) PILOT, Thèse de méd., Lyon, 1927.
(3) RIST et ROLLAND, *Annales de médecine*, 1930.
(4) POUYEL, Thèse de méd., Lyon, 1927.

Au point de vue radiologique, sur 17 cas où les auteurs ont porté le diagnostic du cancer du poumon, 8 présentaient une forme massive, parenchymateuse ; dans 5 cas il s'agissait de formes hilaires, dont une cavitaire ; 3 cas (avec deux autopsies confirmatives) présentaient des images nodulaires. Dans le dernier cas enfin la tumeur était médiastinale, intéressant en même temps l'œsophage.

En plus de ces différentes images néoplasiques, les auteurs ont trouvé des images de pneumokoniose associée ; la longue controverse qui pendant longtemps a agité le débat relatif à la structure histologique du « cancer de Schneeberg » semble aujourd'hui avoir perdu toute son acuité. En effet, la fréquence générale des cancers bronchiques à petites cellules est relativement assez grande pour ne pas permettre d'en faire une caractéristique particulière du « cancer de Schneeberg ». Par contre, le fait, plusieurs fois constaté par Schmorl, de l'existence de plusieurs cancers primitifs (quelquefois même extrapulmonaires) chez les sujets dont il a pratiqué l'autopsie, mérite d'être retenu. Il semble d'autant plus intéressant, que l'étude méticuleuse d'un nombre égal de cancers du poumon provenant des hôpitaux de Dresde (population urbaine non minière) n'a permis à cet auteur aucune constatation nécropsique semblable.

***

En Tchécoslovaquie, l'étude du cancer du poumon d'origine professionnelle est de date récente. Elle commence avec le rapport de Löwy (1), mais déjà actuellement on possède des documents importants réunis par la commission chargée de cette étude par le ministère des Travaux publics de Tchécoslovaquie. Plusieurs mémoires ont déjà été présentés par les auteurs tchèques à la Société des Nations. En outre, un récent article de Siki (2) donne les résultats de 10 autopsies pratiquées au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de Prague. Ces autopsies portent sur un total de 15 décès survenus parmi les mineurs de Joachimsthal au cours des deux dernières années.

Sur les 10 autopsies pratiquées, le cancer du poumon a été reconnu 8 fois ; dans deux cas il s'agissait de lésions tuberculeuses. On a enregistré 4 cancers à petites cellules, 2 cancers malpighiens, 2 cancers polymorphes. Dans 2 cas, l'auteur a pu trouver, conformément aux données de Sehmorl, 2 cancers primitifs simultanés.

La description clinique, très sommaire d'ailleurs, n'ajoute rien de nouveau à la symptomatologie, aujourd'hui classique, des différentes formes cliniques du cancer du poumon en général. En particulier, les images radiologiques sont celles qu'on trouve dans le cancer du poumon non professionnel.

Il faut noter parmi les cas de cancer du poumon, en plus des ouvriers mineurs, un directeur de mines qui avait travaillé près de vingt-cinq ans dans les laboratoires d'extraction de radium (dont neuf ans au laboratoire de Joachimsthal) et qui mourut à Vienne d'un néoplasme du poumon (Löwy).

Il est intéressant de reproduire aussi la statistique démographique sanitaire concernant l'arrondissement de Joachimsthal. Dans une période de trente ans (1899-1928) on a enregistré parmi la population mâle du pays 1247 décès ; ce chiffre comprend 268 mineurs. Sur 979 décès de non-mineurs les maladies chroniques du poumon (tuberculose et cancer compris) comptent 215 cas, soit 22 p. 100 ; sur les 268 mineurs ces mêmes affections comptent 130 décès, c'est à dire à peu près 50 p. 100. Les affections cancéreuses (poumon excepté) donnent respectivement pour les non-mineurs 84 cas, soit 8,3 p. 100 ; pour les mineurs 35 cas, soit environ 14 p. 100. La longévité moyenne de la population est de cinquante-neuf ans ; pour les mineurs de cette région elle est de quarante-deux ans seulement.

***

Un problème très important se pose au sujet de ces cancers professionnels : c'est le problème étiologique. Malheureusement, il faut l'avouer, à l'heure actuelle, il est encore complètement obscur. La proximité géographique des deux exploitations minières tributaires de ces cancers fait penser *a priori* aux conditions géologiques identiques des mines en question et plus particulièrement à la composition chimique de leur minerai.

La poussière des mines de Schneeberg a été analysée par les laboratoires de l'École des Mines de Fribourg. Elle se présente comme une poudre grise avec un reflet rouillé, d'une extrême finesse. Au microscope, les particules présentent des angles fortement tranchants. L'examen chimique a montré la présence de S, As, Si, Ni, Co. En plus, l'examen métallographique a montré de fines partieules d'acier, provenant des perforatrices,

(1) *C. R. Congrès des maladies professionnelles*, Lyon, 3-6 avril 1929, p. 386.

(2) Siki, *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1930, t. XXXII, p. 609.

L'action irritante de ces poussières est confirmée, pour les auteurs allemands, par la fréquecne de dermatoses eczématiformes chez les ouvriers qui y sont exposés.

Dans quelques échantillons, on a pu mettre en évidence des vanadates et des *uranates* ainsi qu'une radioactivité élevée (examen du professeur Ludewig).

Aussi Rostoski et Saupe concluent-ils en disant qu'il faut considérer le rôle étiologique des facteurs mécaniques, chimiques et radioactifs (actiniques) des poussières de ces mines.

Ils se refusent à rattacher uniquement à la pneumokoniose l'action cancérigène des poussiéres de Schneeberg : « Si l'on veut attribuer à l'inhalation des poussières un rôle étiologique dans la production du cancer de Schneeberg, on devra naturellement expliquer pourquoi les autres catégories de travailleurs exposés aux pneumokonioses ne présentent pas de cancer du poumon avec la même fréquence, mais au contraire succombent le plus souvent à la tuberculose. »

En Tchécoslovaquie, l'analyse du minerai permet de constater les mêmes éléments qu'en Saxe ; l'analyse chimique des poussières est en cours. L'analyse de l'air a montré une surcharge importante en *émanation de radium*. Les auteurs tchèques rappellent les travaux d'Ebler qui a constaté l'absorption des matières radioactives par les silicates, ce qui peut augmenter considérablement le danger des poussières siliceuses. Des constatations analogues également rappelées par Mahler (1), furent faites par le professeur Ludewig pour les mines de Schneeberg.

Tout intéressantes que soient ces constatations, l'étude étiologique du cancer du poumon du type Schneeberg n'en reste pas moins à sa phase documentaire. Les auteurs étrangers qui poursuivent leurs études sur cette question reconnaissent d'ailleurs qu'aucune preuve expérimentale n'est encore apportée pour accuser les conditions atmosphériques de la mine plutôt que l'action chimique du cobalt ou de l'arsenic. Peut-être aussi faut-il tenir compte des facteurs associés. De toute façon, il semble bien que l'observation clinique ait donné tout son rendement dans l'étude de ces néoplasies, et qu'il faille se tourner délibérément vers l'expérimentation si l'on veut percer le mystère de leur étiologie.

***

Les problèmes de médecine légale soulevés par le cancer du type de Schneeberg méritent d'être mentionnés au cours de cette étude.

En Allemagne, le cancer des mineurs de Schneeberg est assimilé aux accidents du travail (loi de 1925). En Tchécoslovaquie la question est à l'étude.

Il est de toute évidence que les mesures légales adoptées dans ces deux pays ne sauraient recevoir une application internationale, car il s'agit d'une maladie, certainement professionnelle, mais à caractère local. Malgré tout l'intérêt théorique que présente son étude, elle ne peut donner lieu à des sanctions médico-légales générales. Son exemple, mieux que tout autre, montre qu'une définition uniforme de « maladie professionnelle », entité médico-légale omnibus, n'est souhaitable, ni pratiquement réalisable. Avec une double liste suffisamment souple, il est facile de réglementer les maladies professionnelles existant dans chaque pays, à la condition de tenir à jour la liste prescrite par la loi.

D'autre part, le principe de la double liste, surtout lorsque la loi accorde à la victime de la maladie professionnelle le libre choix du médecin, devient la sauvegarde indispensable de l'industrie contre les diagnostics erronés ou énoncés trop à la légère.

***

Les mesures d'hygiène édictées en Allemagne consistent dans la prescription obligatoire de vêtements de travail ayant pour but de protéger la peau contre le contact des poussières irritantes. Un examen de la perméabilité des voies respiratoires supérieures est pratiqué périodiquement et les soins sont donnés lorsqu'il démontre des lésions nécessitant une intervention.

Enfin une visite prophylactique annuelle est recommandée. Cette visite doit être faite par un médecin spécialiste et comporter obligatoirement une exploration radiologique du thorax.

En Tchécoslovaquie, on a proposé de compléter ces mesures par des alternatives de travail de jour et de surface, par le relèvement de la limite d'âge pour les ouvriers admis dans la mine (vingt-deux ans), par l'action de plusieurs congés annuels, etc.

Il est évident qu'il s'agit là de mesures d'ordre général n'ayant aucun caractère de prophylaxie spécifique et dont l'efficacité semble *a priori* des plus douteuses.

(1) État sanitaire de Jachymov (Rapport présenté à la Commission du cancer de la Société des Nations).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Valeur du test du brome pour le diagnostic de la grossesse.

GL. H. DOODS (*British Medical Journal*, 24 mai 1930) critique le test de grossesse qu'a récemment décrit Voge et qui consiste à déceler la présence dans l'urine de composés du type β-iminazolyl au moyen de l'eau bromée. Elle ne considère pas ce test comme pathognomonique de grossesse, si intéressante et suggestive que soit la fréquence avec laquelle on obtient des résultats positifs.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

L'extrait musculaire dans le traitement de l'angine de poitrine et de la claudication intermittente.

M. S. SCHWARTZMANN (*British Medical Journal*, 10 mai 1930) rappelle que la « douleur angineuse » disparaît parfois quand le malade continue son effort, et que certains en ont déduit que la contraction musculaire volontaire déterminerait l'entrée en jeu d'une sorte de « substance antispasmodique ». Extraite des muscles d'un animal jeune et vigoureux, celle-ci serait en mesure de combattre le spasme de l'angine de poitrine ; son absence dans le système musculaire serait au contraire un important facteur de production du syndrome angineux. Pour sa part, l'auteur a obtenu de bons résultats dans un cas d'angine de poitrine et trois cas de claudication intermittente traités par des injections d'extrait musculaire.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Effet de l'ingestion d'iodure de potassium sur le rythme du pouls et sur l'électrocardiogramme chez les sujets normaux.

DONALD MC EACHERN (*Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, novembre 1930) rappelle que, si le terme de « tachycardie iodique » est couramment employé, certains auteurs n'auraient pas pu observer d'accélération du pouls même après traitement iodique prolongé. Il a étudié le rythme du pouls chez 34 sujets, âgés de deux ans à quatre-vingts ans, indemnes de toute affection thyroïdienne, de syphilis, de tuberculose, d'insuffisance myocardique, et apyrétiques, auxquels de l'iodure de potassium était administré à la dose moyenne de 2 grammes par jour pendant un temps qui alla de huit à cent quarante jours. A la suite de l'administration de cet iodure, 12 sujets montrènt une accélération notable du rythme du pouls, mais 5 montrèrent un ralentissement notable. Ces changements survinrent graduellement aux environs du troisième au septième jour et atteignirent un maximum aux environs du dixième jour. Le pouls revint à la normale en moins d'une semaine après la cessation de l'iodure de potassium.

DONALD MC EACHERN et B.-M. BAKER n'ont observé aucun effet notable de l'iodure de potassium aux doses thérapeutiques sur l'électro-cardiogramme des sujets normaux.

F.-P. MERKLEN.

Un cas de calcification du péricarde.

G.-E. VILVANDRE (*Landet*, 15 mars 1930) a découvert, au cours d'un examen radiologique de transit gastrique d'un repas opaque, un cas de calcification du péricarde chez une femme de soixante-sept ans entrée à l'hôpital pour crises douloureuses au niveau de la partie supérieure de l'abdomen, nausées et vomissements se répétant tous les huit ou quinze jours depuis un an. Le phénomène est peu fréquent, comme l'établissent les cas antérieurement publiés qui se caractérisent d'ordinaire par l'absence de symptômes.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Le mécanisme de la « douleur transmise » dans la dyspepsie; sa réflexion sur les systèmes respiratoire et circulatoire.

A.-T. TOODD (*British Medical Journal*, 3 mai 1930), qui entend par dyspepsie tout syndrome — de cause quelconque — en rapport avec une digestion anormale, rappelle que suivant les théories en cours la douleur peut dans cette affection être ou bien ressentie au niveau même du viscère intéressé (estomac), ou bien réfléchie sur quelque autre organe, muscles respiratoires en particulier. Cette hyperalgésie de la musculature respiratoire peut constituer un obstacle au jeu de la pompe respiratoire et à l'arrivée du sang dans l'oreillette droite. Certains cas douloureux rappelant l'angine de poitrine peuvent avoir cette origine et être améliorés par un traitement précoce convenablement orienté.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Le traitement de la paralysie générale par la diathermie.

On sait que parmi les méthodes actuelles de traitement de la paralysie générale, les plus employées sont celles qui visent à produire une hyperpyrexie ; c'est ainsi qu'agissent, semble-t-il, la malariathérapie et diverses méthodes moins usitées ; C.-A. NEYMANN et S.-L. OSBORNE (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 3 janvier 1931) emploient dans le même but la diathermie. Il faut, disent-ils, employer de très larges électrodes perforées pour éviter que le courant ne se concentre aux extrémités et n'occasionne des brûlures aux intensités de 4 000 milliampères habituellement employées. L'élévation de température doit être maintenue plusieurs heures en couvrant le malade et en faisant, si besoin, de nouvelles applications. Cette thérapeutique s'accompagne habituellement d'une augmentation de la pression artérielle différentielle avec chute de la pression systolique et d'une augmentation des globules rouges, de l'hémoglobine et des globules blancs avec polynucléose et éosinophilie.

L'auteur a traité 25 malades atteints de paralysie générale certaine tant par ses réactions biologiques que par ses signes cliniques. Sur ces malades, 16, soit 64 p. 100, furent suffisamment améliorés pour pouvoir reprendre une vie active et extérieure ; 2, soit 8 p. 100, purent reprendre une certaine activité, à condition de rester à domicile et d'être un peu surveillés ; 7, soit 26 p. 100, ne furent pas améliorés. Dans tous les cas sauf deux, le nombre des cellules diminua ; la réaction de l'or colloïdal décrut d'intensité dans 10 cas et devint négative dans 5 d'entre eux; la réaction de Wassermann fut peu modifiée. Le nombre des applications diathermiques, qui étaien

bihebdomadaires, varia entre 6 et 49 ; la température doit être maintenue au moins cinq heures à 40° ; elle a pu dans certains cas atteindre 41° et même une fois dépasser 42° (dans ce cas, elle provoqua une néphrose avec albuminurie et cylindres hyalins qui dura trois jours).

A la suite de cette communication, M. T. Kœnig dit avoir traité par cette méthode 50 malades, dont 48 p. 100 ont été améliorés (la moitié de ce groupe présentant une rémission complète) ; il compare ces résultats à ceux de la malariathérapie, dans laquelle le chiffre des améliorations est de 45 p. 100.

D'autres auteurs rappellent les diverses méthodes d'hyperpyrexie employées (en particulier la méthode des bains chauds) et les résultats qu'on en peut attendre et discutent sur le mode d'action de la pyrétothérapie.

Jean Lereboullet.

L'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire.

G. Giauni (*Gazetta degli ospedali e delle cliniche*, 11 janvier 1931) rapporte les résultats obtenus par l'aurothérapie dans 100 cas de tuberculose pulmonaire. Il emploie, comme la plupart des médecins à l'heure actuelle, de faibles doses qu'il augmente de façon progressive et très lente, partant de 1, 2 centigrammes pour aboutir à 25 centigrammes au maximum ; les injections sont hebdomadaires et la dose totale est de 4 grammes. Même avec ces doses, il a pu observer de petits incidents : réactions thermiques passagères ; érythèmes prurigineux desquamatifs habituellement fugaces qui, s'ils n'ont pas la gravité de l'érythrodermie, sont cependant une indication à la suspension du traitement ; albuminurie, d'ailleurs exceptionnelle ; troubles digestifs; enfin réactions focales (douleurs thoraciques, augmentation de l'expectoration), Dans 38 cas, les résultats furent favorables : amélioration de l'état général, diminution des bacilles, apyrexie, inconstance de l'augmentation de poids et des modifications des signes physiques. Dans 32 cas les résultats furent médiocres. Dans 29 cas, ils furent nuls. Enfin, dans 4 cas, ils furent défavorables : entérorragie, poussées évolutives, aggravation d'une lésion laryngée. Les formes qui semblent le plus améliorées sont les formes fébriles ou subfébriles, les formes fibro-caséeuses ou ulcéro-caséeuses de date récente avec état toxémique marqué, mais lésions actives peu étendues ; c'est dans ces formes qu'on obtient les résultats les plus brillants que n'a égalés, jusqu'à présent, aucune autre thérapeutique.

Aussi l'auteur pense-t-il que l'aurothérapie, si elle n'a pas une action spécifique antituberculeuse, reste, si ses indications sont bien posées et si la cure est prudemment conduite, une de nos meilleures armes contre certaines formes de tuberculose.

Jean Lereboullet.

L'encéphalomyélite vaccinale ; contribution anatomo-clinique.

Depuis quelques années, surtout à la suite des travaux anglais et hollandais, les observations d'encéphalite vaccinale se sont multipliées. G. Taccone (*Bollettino delle specialità medicochirurgiche*, 1930, 4e trimestre) rapporte l'intéressante observation d'une enfant de trois ans qui, dix jours après une primo-vaccination, présenta les signes d'une encéphalite à évolution mortelle en cinq jours. L'étude histologique montra des lésions de méningo-encéphalite d'ordre toxique que l'auteur compare à un véritable purpura cérébral : aires de necrose circonscrite, absence d'éléments à type inflammatoire aigu ou chronique, dilatation et congestion vasculaire avec hémorragies diapédétiques circonscrites, manchons périvasculaires inconstants, formés de cellules névrogliques. L'auteur pense donc que la méningo-encéphalite vaccinale est une intoxication et non une infection. Il étudie à propos de ce cas les cas d'encéphalite vaccinale déjà publiés et fait une revue de toutes les observations italiennes.

Jean Lereboullet.

L'épidémie de peste pulmonaire de Tunis.

Plusieurs articles de E. Conseil et P. Durand, de Ch. Nicolle et de G. Villain (*Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, septembre 1930) apportent des précisions sur la récente épidémie de peste qui menaça Tunis en décembre 1929 et janvier 1930. Ils montrent comment une étude épidémiologique attentive permit de circonscrire et d'isoler en masse, la même nuit, les pesteux (il y en eut en tout 65 cas dont 63 de peste pulmonaire) et les contacts suspects. Suit une étude clinique, anatomopathologique et bactériologique très complète de l'affection au cours de cette épidémie qu'illustrent quelques clichés radiographiques ; malgré toutes les thérapeutiques mises en œuvre, les auteurs n'ont observé que deux cas de guérison (dont un de peste bubonique). La prévention peut s'obtenir par injection de sérum ou par vaccinothérapie sous-cutanée ; cette dernière méthode, favorable dans la forme bubonique, est inefficace dans la peste pulmonaire, et les auteurs lui ont substitué avec avantage la pulvérisation du vaccin devant les voies respiratoires, réalisant ainsi une vaccination par la porte d'entrée ; ils pensent que cette méthode pourrait aussi être employée à titre curatif, comme en témoigne une observation, et qu'il y aurait avantage à pulvériser aussi le sérum antipesteux.

Jean Lereboullet.

La grande éosinophilie sanguine. Insuffisance splénique éosinophilique.

Chalier et Levrat (*Lyon médical*, 14 sept. 1930) ont observé récemment une malade présentant une grosse rate et une éosinophilie énorme atteignant le taux considérable de 72 p. 100. Ils ont pu réunir dans toute la littérature française et étrangère une quinzaine de cas analogues et ils proposent d'individualiser cette affection sous le nom de grande éosinophilie sanguine ou encore d'insuffisance splénique éosinophilique. L'éosinophilie en est le signe capital, sans qu'on ne relève aucune de ses causes habituelles. La rate, sans atteindre des dimensions très considérables, est aisément palpable. La fièvre ou un syndrome hémorragique peuvent être notés. En ce qui concerne la pathogénie, les auteurs écartent entièrement l'hypothèse d'une leucémie à éosinophiles. Ils pensent que cette grande éosinophilie traduit une insuffisance splénique. Ils rappellent en effet que la splénectomie entraîne une éosinophilie durable, qui est elle-même influencée par l'injection d'extraits de rate.

S. Vialard.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — Corbeil. Imprimerie Crété.

LES HÉPATITES ICTÉRIGÈNES DE LA LITHIASE

PAR

P. HARVIER et J. CAROLI

L'ictère n'est pas un symptôme, mais une complication de la lithiase vésiculaire. Son apparition, au cours de la lithiase, signifie que la maladie cesse d'être localisée au cholécyste. Les signes de rétention biliaire, en effet, font défaut, tant que la voie biliaire principale ou le foie ne sont pas atteints.

Les ictères de la lithiase ne sont pas toujours des **ictères calculeux**. Les observations ne se comptent plus, dans lesquelles une intervention chirurgicale a été pratiquée pour extraire du cholédoque un calcul qui n'existait pas. Et, pour expliquer ces ictères non calculeux, on s'est efforcé de rechercher, sur la voie principale, un obstacle mécanique d'une autre nature. L'association calculo-cancéreuse (P. Carnot) est exceptionnelle. La cause la plus fréquente en est la *pancréatite chronique*, et il est inutile de rappeler les travaux si nombreux qui lui ont été consacrés.

Cependant, Charrier et Thaleimer ont montré que les ictères, survenant au cours des cholécystites calculeuses, sont parfois liés à une sclérose inflammatoire du cholédoque.

Ces différentes causes de sténose biliaire peuvent manquer ou se montrer insuffisantes pour expliquer l'ictère. On admet alors, à la suite des travaux de Gilbert, que la rétention biliaire est liée à l'*angiocholite ascendante* ou à la *cholangie*, suivant l'expression de Naunyn.

Nous voudrions montrer que des *lésions hépato-cellulaires* suffisent à elles seules pour déterminer, *au cours de la lithiase*, des rétentions biliaires d'intensité variable, *en dehors de toute atteinte des voies d'excrétion*.

C'est ce groupe de faits que nous désignons sous le nom d'*hépatites ictérigènes de la lithiase*.

Ces hépatites ictérigènes comportent des *formes graves* et des *formes bénignes*.

1° Les formes graves se manifestent, chez des lithiasiques avérés, par un ictère simulant, par son intensité et par sa durée, une obstruction calculeuse serrée du cholédoque. Elles relèvent, en réalité, d'une hépatite dégénérative, comparable, en raison de ses caractères histologiques, à l'atrophie aiguë du foie.

Bien que ces formes soient rares, nous commencerons par leur étude. Elles ont été le point de départ des recherches que nous résumons ici et qui font l'objet de la thèse de l'un de nous (1).

2° Les formes bénignes peuvent être reconnues grâce à des *biopsies pratiquées au cours des interventions*. L'étude de ces biopsies nous a convaincus que certains cas d'ictères légers fugaces, survenant au cours des cholécystites calculeuses sans lésions de la voie principale, relèvent, en réalité, d'altérations hépato-cellulaires moins profondes et moins étendues que les précédentes.

Ces formes bénignes doivent être infiniment plus fréquentes que les formes graves.

3° Ayant été amenés ainsi à dégager l'importance de l'atteinte parenchymateuse du foie, dans la pathogénie de certaines variétés d'ictères au cours de la lithiase, nous avons pu constater, en outre, grâce aux examens biopsiques, que *les lésions hépato-cellulaires sont susceptibles de jouer un rôle important dans le déclenchement des poussées de rétention biliaire, observées au cours même de l'oblitération calculeuse du cholédoque.*

* * *

La **forme grave des hépatites ictérigènes de la lithiase** n'est connue, en France, que depuis la publication récente d'une des cliniques de notre maître le professeur Carnot (1928). L'un de nous en a observé un cas avec H. Bénard (*Paris médical*, 24 mai 1930). Tout récemment (*Soc. méd. des hôp.*, 11 juillet 1930), nous avons rapporté une observation d'ictère chronique par rétention, compliquant une cholécystite calculeuse, et lié à une atrophie centro-lobulaire du foie. A l'étranger, nous n'avons retrouvé que deux observations semblables publiées par Braun.

Voici les particularités cliniques et anatomiques les plus saillantes de cette forme grave d'hépatite ictérigène :

Au point de vue clinique, cette forme simule de très près l'obstruction mécanique du cholédoque. En effet, tous nos malades accusent, dans *leurs antécédents*, des crises douloureuses et des troubles dyspeptiques, traduisant l'évolution d'une lithiase vésiculaire.

L'ictère, par sa chronicité, sa variabilité, la fièvre et les douleurs qui l'accompagnent, est comparable à celui qu'on observe dans la lithiase cholédocienne. Cependant, certaines particularités méritent d'être soulignées :

(1) J. CAROLI, Les hépatites ictérigènes de la lithiase. Thèse de Paris, 1931, Amédée Legrand, éditeur. Le lecteur trouvera, dans cette thèse, la bibliographie du sujet.

Par son *intensité*, l'ictère rappelle celui des sténoses serrées de la voie principale. A vrai dire, un ictère aussi foncé est exceptionnel au cours de la lithiase, à moins que le calcul ne soit fortement enclavé dans le défilé pancréatique.

Par sa *longue durée* (deux, trois ou quatre mois), il se rapproche des ictères catarrhaux prolongés de Dieulafoy, du cas de N. Fiessinger et Toupet (où une hépatite aiguë, sans lésions des voies biliaires, avait entraîné une jaunisse, pour laquelle on intervint chirurgicalement au cent neuvième jour de la maladie) et de nombreux autres cas, décrits par les auteurs de langue allemande sous le nom d'*atrophie subaiguë* du foie.

Par ses *rémissions* enfin, il se rapproche encore davantage de l'ictère par obstruction calculeuse du cholédoque. Dans un de nos cas, par exemple, la rémission dura un mois, entrecoupée seulement de quelques légères poussées de subictère. Est-il besoin de rappeler ici que les hépatites les mieux caractérisées sont susceptibles de pareilles rechutes et que, dans un cas du professeur Lemierre, opéré par Raoul Monod, ces variations dans la rétention biliaire firent décider l'intervention?

Mais nous devons mettre en relief l'importance que prennent, dans cette symptomatologie trompeuse, la *fièvre* et les *douleurs*.

Dans deux cas principalement, la fièvre se manifestait par de courts accès, accompagnant l'aggravation des autres symptômes. Dans l'intervalle de ces accès, la température était à peine au-dessus de la normale, mais très instable. Cette évolution thermique prolongée traduit une sorte d'*hépatite septique lente*, que nous pourrons rapprocher de la *cholangia lenta*, si bien décrite par Naunyn et Umber (quelles que soient, d'ailleurs, les réserves qu'on puisse faire sur la conception pathogénique de ces auteurs).

Quant aux crises douloureuses, présentées par tous nos malades, soit au début, soit au cours de l'affection, il est vraisemblable qu'elles doivent être rattachées, malgré la coexistence d'une cholécystite calculeuse, à l'évolution même de l'hépatite ictérigène. En effet, les crises douloureuses accompagnaient régulièrement les poussées d'ictère. C'est ici l'occasion de rappeler qu'un certain nombre d'affections parenchymateuses du foie présentent, au cours de leur évolution, des crises douloureuses ressemblant « à un cheveu près » à des coliques hépatiques. Et il est particulièrement intéressant de voir ces accès signalés, soit au cours des *cholangia lenta* — dont nous avons parlé plus haut, — soit au cours des ictères par atrophie subaiguë du foie, dont la littérature allemande de ces dernières années offre de si nombreux exemples, et dont les lésions histologiques sont si voisines, comme nous le verrons, de la forme grave des hépatites ictérigènes de la lithiase.

L'ensemble de ces symptômes, survenant chez des malades qui présentent des antécédents ou des signes radiologiques de cholécystite calculeuse, ne devrait pas, semble-t-il, faire hésiter sur l'existence d'un calcul du cholédoque.

Et de fait, c'est sur un diagnostic de lithiase de la voie principale qu'on décida l'intervention dans tous ces cas, et ce fut une surprise de trouver les conduits extra-hépatiques libres et non dilatés.

Il nous faut, malheureusement, ajouter que, sans que rien cliniquement fasse présumer une pareille fragilité des malades, la mort suivit de très près l'intervention, aussi bien dans les cas français que dans ceux de Braun, de telle sorte qu'il faut déplorer, pour ces cinq observations, 100 p. 100 de décès post-opératoires.

On comprend l'intérêt qu'il peut y avoir — malgré tant de ressemblances symptomatiques — à faire ressortir la valeur de quelques signes différentiels entre ces hépatites et les obstructions mécaniques de la voie principale.

Dans les cas que nous avons étudiés, l'*absence d'hépatomégalie* (ou son *faible développement*, non proportionnel à l'intensité de l'ictère) ne plaidait guère en faveur d'un obstacle cholédocien. Il est vrai que l'appréciation précise du volume du foie avait été gênée, ici par l'épaisseur de la paroi abdominale, là par la cicatrice infiltrée d'une cholécystectomie antérieure. Mais c'est une notion trop souvent oubliée, et que Brûlé a très justement rappelée, que le gros foie est un signe nécessaire du blocage de la voie principale, sauf, sans doute, à une période très tardive où la sécrétion biliaire se tarit. Bien entendu, la loi de Courvoisier et Terrier n'intervient que secondairement, pour aiguiller le diagnostic étiologique, et encore les signes vésiculaires doivent-ils être recherchés, non plus dans la région topographique normale de la vésicule, mais dans la zone paraombilicale droite, c'est-à-dire sous le bord inférieur du foie hypertrophié.

Il y a plus : en cas de rétention mécanique, on doit observer une concordance entre l'augmentation de volume du foie et l'intensité de l'ictère. Or cette concordance n'existait pas dans trois observations françaises, le foie étant à peine augmenté de volume, malgré les signes d'une rétention biliaire très marquée. Le foie n'était nettement hypertrophié que dans un des cas du professeur Carnot. Au surplus, l'hépatomégalie est de règle, au cours des hépatites subaiguës icté-

rigènes, quelle qu'en soit la cause, en particulier dans l'ictère catarrhal prolongé.

Aussi serait-il souhaitable de pouvoir s'adresser, pour la différenciation de ces formes d'ictère, à des méthodes biologiques plus sûres que les données cliniques. Les épreuves proposées ne manquent pas. On connaît celle du ferricyanure de potassium de Burgsch, et aussi la critique qu'en a faite récemment M. Fiessinger. De son côté, Adler a eu le mérite de mettre sur pied un véritable diagnostic fonctionnel des ictères. Mais les conclusions de l'auteur peuvent-elles être admises sans réserves? On doit en douter, lorsqu'on sait qu'une participation hépato-cellulaire accompagne souvent l'obstruction calculeuse du cholédoque.

Toutes ces observations d'ictère chronique survenant au cours de la lithiase vésiculaire, dont nous venons de résumer la symptomatologie et les difficultés du diagnostic, comportent des *lésions anatomiques* comparables, qui réalisent l'aspect de l'atrophie subaiguë du foie.

Ces lésions se retrouvent dans toutes les observations publiées. Et elles méritent d'être prises en considération, parce que, dans deux cas au moins, l'examen a pu être pratiqué très rapidement après la mort, avant que l'autolyse cadavérique n'ait pu les défigurer.

Deux caractères, bien mis en évidence sur la planche ci-contre (fig. 1 et 2), sont à souligner. Ils concernent l'un la *topographie des lésions*, l'autre la *nature* des altérations cellulaires.

Les *lésions*, en effet, sont limitées au territoire péri-sus-hépatique. Elles intéressent, à la vérité, une zone étendue, mais la destruction des travées autour de la veine contraste avec leur conservation relative autour des espaces portes. Ceux-ci ne présentent qu'une réaction lympho-scléreuse modérée, et leurs éléments, en particulier les canaux biliaires, ont une structure normale.

La prédominance centro-lobulaire de ces altérations ne doit pas nous étonner. On sait, en effet, que la région péri-sus-hépatique est la « zone fragile » du foie et que, d'autre part, de très nombreuses observations prouvent que *l'ictère est ordinairement lié à quelque chose qui se passe dans le centre du lobule.*

Cette topographie est de règle dans les lésions de stase, observées au cours d'une stricture très serrée du cholédoque, d'ordre néoplasique par exemple. C'est bien autour de la veine sus-hépatique que de véritables flaques de substance pigmentaire remplissent les canalicules intrahépatiques dilatés, s'étendent en coulées dans l'interstice des cellules hépatiques, se fragmentent en grains dans leur protoplasma, ou sont absorbées par les cellules de Kuppfer, tandis que vers la périphérie la surcharge va en diminuant progressivement. Or, la même disposition topographique des lésions se retrouve dans un très grand nombre d'*hépatites ictérigènes.*

Dans la thèse d'Abrami est rapportée une longue observation du professeur M. Labbé, qui montre bien le même contraste entre la conservation relative du lobule dans la zone portale, et sa destruction autour de la veine sus-hépatique. Herxheimer, dans l'ictère par atrophie jaune aiguë ou subaiguë du foie, indique que la région centro-lobulaire est le siège habituel des lésions. R. Hanser cite une observation d'Ogata où la même topographie des lésions s'observe dans un ictère septique. Umber, grâce à la biopsie, relève des lésions d'atrophie centro-lobulaire chez un sujet opéré par erreur pour calcul du cholédoque. Enfin, dans leur observation célèbre d'ictère catarrhal avec examen anatomique, Klemperer, Heyd et Kilian insistent sur le siège des foyers de nécrose dans la région péri-sus-hépatique.

La *deuxième caractère*, sur lequel nous devons insister, est le *type dégénératif* des lésions. Il ne s'agit pas, en effet, d'une banale surcharge graisseuse, mais d'une atrophie, d'une nécrose des éléments cellulaires, dont la disparition ou la chute semble entraîner la dislocation de la travée hépatique (Hanot) (fig. 2).

Aussi bien dans ces premiers cas que dans ceux que nous étudierons dans le chapitre suivant, la *rupture trabéculaire* par destruction cellulaire nous a toujours paru la lésion témoin de l'ictère, au cours des hépatites de la lithiase. On sait que, suivant la conception développée en France par Fiessinger, et soutenue en Autriche par Eppinger, l'ictère serait l'effet d'une *rupture canaliculo-interstitielle.*

Dans l'ictère par stase, la pression augmente dans les capillaires intercellulaires qui se dilatent ; leur terminaison en cul-de-sac atteint alors le bord vasculaire des travées hépatiques ; ils s'ouvrent dans l'espace lymphatique ou dans les capillaires sanguins qui les longent.

Dans l'ictère hépato-cellulaire, c'est l'altération primitive des cellules hépatiques, c'est leur destruction parcellaire qui crée la fente canaliculo-interstitielle.

Pour terminer, nous devons faire remarquer le *contraste frappant entre l'intensité et la diffusion des lésions constatées à l'autopsie, et l'aspect des malades avant l'intervention.* Ceux-ci ne présentaient, en effet, aucun des grands signes d'insuffi-

sance hépatique, que paraissent impliquer des lésions d'atrophie cellulaire aussi accentuées.

Nous n'avons malheureusement pas exploré, dans ces cas, les diverses fonctions du foie, mais il n'en reste pas moins surprenant que d'aussi graves altérations cellulaires soient compatibles avec une intelligence intacte, une force conservée, une crase sanguine normale, jusqu'au jour même de l'intervention. Cliniquement, on observe un ictère qui, par son faible retentissement sur l'état général, se rapproche de l'*ictère catarrhal*, alors qu'anatomiquement on constate des lésions d'*ictère grave*.

Sans doute, pour expliquer ce contraste, peut-on invoquer l'aggravation de désordres cellulaires, pendant les heures de survie post-opératoire. Mais nous croyons que cette explication n'est ni suffisante, ni peut-être même nécessaire. Les rares documents histologiques que l'on possède, concernant l'ictère catarrhal, témoignent que les destructions parenchymateuses sont toujours beaucoup plus intenses qu'on ne le soupçonne. Et, dans l'observation déjà citée de P. Klemperer et de ses collaborateurs, la biopsie du foie montrait de multiples foyers de destruction cellulaire et des altérations qui rappellent en miniature celles de l'ictère grave.

Eppinger va plus loin, qui considère l'ictère catarrhal *comme une forme atténuée d'atrophie aiguë du foie*, et sa conclusion est basée sur des constatations nécropsiques valables, du fait d'un prélèvement précoce, la mort de ses sujets étant survenue accidentellement sur le champ de bataille.

Herxheimer, d'autre part, dit avoir fréquemment observé des cas d'atrophie aiguë et subaiguë du foie, évoluant comme un ictère simple bénin pendant des semaines. Or, les examens biopsiques, faits pendant cette première étape évolutive, montraient des lésions nécrosantes déjà constituées.

Aussi peut-on considérer que, dans nos observations, l'insuffisance hépatique, jusque-là compensée, a brusquement éclaté sous l'influence du shock opératoire.

La pathologie n'offre-t-elle pas des exemples semblables? Ainsi une infection intercurrente détermine la mort subite chez des malades atteints d'insuffisance surrénale, dont les lésions étaient restées jusque-là latentes.

Grâce à ces rapprochements, nous pouvons nous demander si la mort de nos malades doit être considérée comme l'aboutissant des lésions anatomiques, si l'intervention opératoire, à la vérité inopportune, n'a pas seulement précipité l'évolution vers son terme obligé, *ou bien si ces tentatives chirurgicales n'ont pas été fatales à des malades qui, sans elles, auraient survécu*. C'est qu'en effet, dans ces dernières années ont été rapportés, en particulier par Umber, de nombreux cas d'ictère par hépatite, dans lesquels les malades ont guéri sans autre intervention qu'une simple laparatomie exploratrice. Ces cas se ressemblent tous. Cliniquement, il s'agissait d'ictère par rétention qu'on pensait être en rapport avec une lithiase cholédocienne. A l'intervention, les voies biliaires étaient libres, mais la biopsie du foie montrait des lésions d'hépatite avec atrophie centro-lobulaire.

***

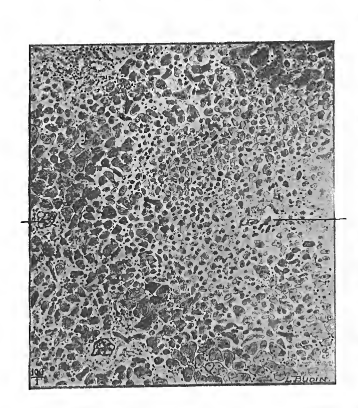
Envisageons maintenant les **formes légères d'hépatite ictérigène** au cours de la lithiase.

Si les formes graves simulent l'occlusion chronique de la voie principale, par calcul enclavé dans le défilé pancréatique, les formes bénignes font songer aux formes frustes de la lithiase cholédocienne, avec ictère intermittent, par obstruction incomplète et calcul mobile.

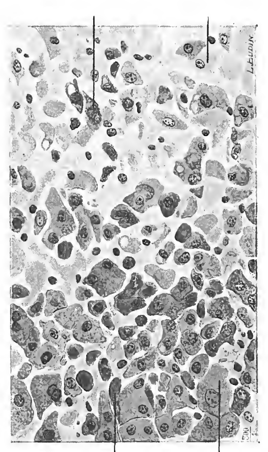
On connaît, en effet, la fréquence des cas de « lithiase dissimulée du cholédoque » (Chiray et Degos) où l'oblitération calculeuse de la voie principale ne se manifeste souvent que par une série de poussées douloureuses, fébriles, suivies, à bref délai, de l'apparition d'un ictère passager et d'intensité variable. Ces crises sont parfois espacées, d'autres fois rapprochées ; elles ne laissent pas toujours, dans leur intervalle, un subictère résiduel des conjonctives. Il arrive qu'aucune trace de jaunisse ne soit appréciable. Dans les formes les plus dégradées, l'ictère tégumentaire peut faire entièrement défaut, et la rétention biliaire ne se manifester que par une cholurie post-critique (P. Delbet, Leveuf et Berceanu).

De même que Gilbert avait déjà dissocié dans le syndrome de la colique hépatique une *forme vésiculaire anictérique* et une *forme hépatique vraie, suivie de jaunisse* — traduction supposée d'une migration calculeuse, — il convient d'isoler la *colique cholédocienne*, particulièrement douloureuse, caractérisée par l'importance des poussées thermiques et le rapprochement des crises, chacune d'entre elles étant suivie d'ictère franc ou de subictère. Cette dernière variété ne traduit plus un accident de migration, mais l'oblitération permanente de la voie principale

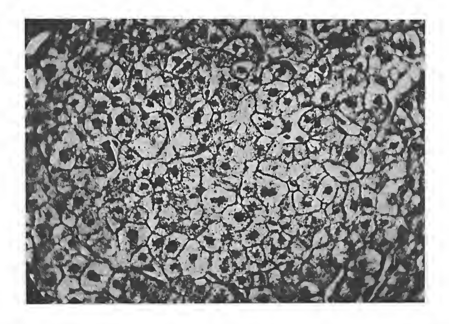
Or, si cette conception clinique se vérifie dans un nombre de cas très important, *elle se montre assez souvent complètement en défaut*, sans qu'on



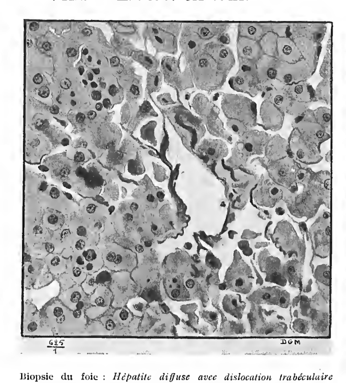
Pièce d'autopsie, prélevée deux heures après la mort. *Hépatite ictérigène grave : lésions d'atrophie centro-lobulaire.* Lithiase vésiculaire avec ictère par rétention sans obstacle cholédocien (fig. 1).



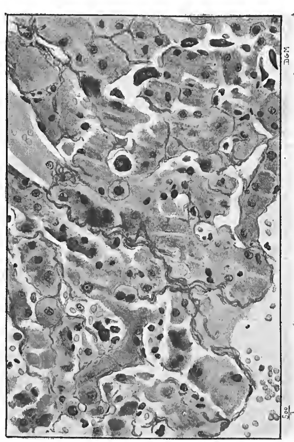
Même coupe que figure 1, à un plus fort grossissement. En haut : *zone centro-lobulaire : dislocation des travées et nécrose cellulaire.* En bas : *zone périportale relativement conservée* (fig. 2).



Biopsie du foie : *Hépatite subaiguë centro-lobulaire avec tuméfaction des cellules hépatiques et foyers de nécrose parcellaire.* Lithiase vésiculaire, avec poussées douloureuses, fébriles et ictériques, sans lésions de la voie principale (fig. 3).



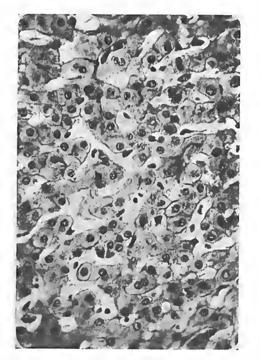
Biopsie du foie : *Hépatite diffuse avec dislocation trabéculaire centro-lobulaire et surcharge pigmentaire* (calcul du cholédoque, à rapprocher du cas précédent, où la voie principale était libre) (fig. 4).



Biopsie du foie : *Hépatite subaiguë diffuse avec dislocation trabéculaire et surcharge pigmentaire centro-lobulaire* (cholécystite calculeuse, avec poussées de douleurs, de fièvre et de subictère, sans lésion de la voie principale) (fig. 5).



Biopsie du foie : *Hépatite diffuse, surcharge graisseuse et rupture trabéculaire centro-lobulaire.* Espaces portes infiltrés de mononucléaires, sans lésions intracanaliculaires (calcul du cholédoque ; bile infectée) (fig. 6).



Biopsie du foie : Cholostase, évoluant depuis quatre mois dans un *cas de cancer de la tête du pancréas* (fig. 7).

puisse trouver, dans une symptomatologie commune, des éléments de différenciation valables.

L'un de nous a pu réunir dans sa thèse 8 observations, dans lesquelles des crises rapprochées de douleurs, de fièvre et d'ictère répondaient *tantôt à une voie biliaire libre, tantôt à une obstruction calculeuse.* Nous relevons, en effet, dans cette petite statistique, trois cas de lithiase du cholédoque, un cas de dilatation de la voie principale répondant à une pancréatite chronique, et quatre cas, dans lesquels *la seule cause de l'ictère résidait dans une atteinte hépato-cellulaire*, en dehors de toute lésion de la voie hépato-cholédocienne. Ces lésions représentent comme la réduction en miniature des désordres histologiques que nous avons étudiés dans le chapitre précédent.

Les *biopsies*, pratiquées dans ces cas (fig. 3 et 4), montrent, en effet, l'existence, sur un fond d'hépatite subaiguë, de foyers centro-lobulaires de nécrose parcellaire avec rupture des travées.

Les espaces portes présentent une infiltration lympho-conjonctive, dont l'intensité est variable. Dans une de nos observations, par exemple, l'étendue du tissu scléreux est assez marquée pour qu'on puisse parler de cirrhose au stade insulaire. On peut même noter une hyperplasie réticulaire à l'intérieur du lobule. Les éléments de l'espace porte apparaissent entièrement sains; les canaux biliaires ne sont pas dilatés et leur muqueuse est intacte. L'infiltration cellulaire, ramassée dans les mailles du tissu scléreux, n'est formée que de cellules mononucléées lymphoïdes, même lorsqu'il existe dans les sinusoïdes intralobulaires des polynucléaires abondants. Sous la capsule de Glisson se dessine une réaction lympho-scléreuse ressemblant à celle des espaces portes.

Ainsi donc, au cours de ces hépatites subaiguës, c'est tout le système lymphatique du foie qui paraît réagir, et les lésions inflammatoires de l'espace porte, sorte de *péri-angiocholite sans angiocholite*, sont, sans doute, plus en rapport avec le siège anatomique des voies lymphatiques dans le foie qu'avec une infection qui remonterait les canaux biliaires, en respectant entièrement leur muqueuse.

Les lésions intralobulaires présentent une intensité et une diffusion remarquables. Mais, là encore, il y a contraste des plus nets entre l'atténuation des lésions à la périphérie du lobule et leur prédominance dans la région sus-hépatique.

Les signes d'inflammation portent à la fois sur les travées et sur les éléments interstitiels. L'hyperplasie des cellules de Küppfer est considérable, et, bien souvent, celles-ci semblent se mobiliser pour tomber dans la lumière des vaisseaux. Les capillaires, dilatés à la périphérie, comprimés par l'œdème trabéculaire au centre, renferment de nombreux éléments inflammatoires. Dans une de nos observations, ils apparaissaient remplis de polynucléaires, dont l'abondance contrastait avec l'absence de fièvre, sinon dans les antécédents lointains, du moins dans les trois semaines qui ont précédé l'intervention.

Les lésions cellulaires offrent une graduation remarquable de la périphérie au centre du lobule. On assiste à leur gonflement progressif, sous l'effet d'une sorte d'œdème protoplasmique qui disloque l'appareil mito-chondrial. Par leur dilatation, elles comblent les lumières sinusales et viennent au contact des travées voisines. De plus, leur ordonnance radiée se perd ; elles semblent plutôt former des placards tuméfiés. A un degré de plus, la membrane des éléments au contact éclate, le protoplasma semble se désagréger et ainsi se produisent des fentes, par lesquelles les voies biliaires intralobulaires communiquent avec les espaces interstitiels. C'est à ce niveau que l'on découvre des blocs pigmentaires, soit dans les cellules hépatiques, soit dans les cellules de Küppfer.

Ces foyers de rupture trabéculaire, infiltrés de bile, ne se rencontrent que dans le voisinage des veines sus-hépatiques. Ils donnent bien cette impression que l'ictère dans les hépatites est lié à une lésion centro-lobulaire.

L'abondance de ces plages nécrosées est variable : dans l'une de nos observations, où l'ictère persistait au moment de la biopsie, ces plages étaient nombreuses. Elles étaient plus rares dans les autres, où la rétention biliaire avait presque complètement disparu au moment de l'intervention. Ainsi l'ictère semble bien devoir leur être rattaché.

Cette *hépatite lithiasique subaiguë*, qui se traduit cliniquement par des poussées plus ou moins rapprochées de fièvre, de douleur et d'ictère d'intensité variable, répond à un complexe anatomique, qui comporte l'association d'une congestion inflammatoire vasculaire avec endothélite pariétale, et d'un œdème cellulaire à prédominance centro-lobulaire, aboutissant, par places, à la dislocation des éléments glandulaires, d'où ruptures trabéculaires, au niveau desquelles se produit, sur les coupes, la surcharge pigmentaire.

***

L'étude des biopsies du foie nous permet encore d'affirmer que les mêmes désordres

hépato-cellulaires se retrouvent au cours des **poussées d'ictère qui surviennent dans la lithiase cholédocienne vraie.**

On connaît les raisons cliniques qui prouvent que l'oblitération calculeuse de la voie principale, à elle seule, ne suffit pas pour expliquer la rétention biliaire, sans parler des preuves expérimentales, puisqu'on ne peut conclure, en fait d'ictère, de la physiologie animale à celle de l'homme, sans de grandes réserves.

On sait qu'il est possible de découvrir, à l'autopsie, une *oblitération complète de la voie excrétrice avec mégacholédoque, sans qu'il n'y ait jamais eu ni fièvre, ni douleurs, ni ictère.* L'un de nous rapporte dans sa thèse l'observation d'un malade *véritable pondeur de calculs biliaires* (une cinquantaine), *qui n'eut jamais d'ictère,* bien que l'intervention n'ait montré aucune trace de fistule vésiculo-intestinale, par laquelle des pierres eussent évité le défilé cholédocien.

On connaît encore les cas de *lithiase intrahépatique,* dans lesquels la stase mécanique n'explique pas l'ictère, puisque la ligature aseptique d'un seul conduit hépatique ne s'accompagne pas de rétention biliaire.

De tous ces faits, il résulte qu'un *élément complémentaire* doit s'ajouter au calcul pour déclencher l'ictère. Ce facteur second est vraisemblablement apporté par l'*infection.* On pense habituellement qu'elle agit localement, en complétant le blocage par œdème de la muqueuse ou spasme provoqué. On incrimine, dans d'autres circonstances, une angiocholite ascendante, créant des obstacles successifs à l'écoulement de la bile, dans les plus fines voies biliaires.

Or, nous avons fait figurer (fig. 5 et 6) les lésions, telles qu'elles se présentent, sur deux biopsies hépatiques, prélevées, au cours de l'intervention, chez des malades atteints de lithiase cholédocienne à forme fruste, en poussée de rétention biliaire atténuée.

Il est aisé, en comparant ces aspects à ceux que nous avons décrits précédemment, où, malgré une symptomatologie comparable, la voie biliaire était libre, de remarquer la *similitude absolue des lésions.* On y reconnaît, en même temps que la réaction lymphoscléreuse de l'espace porte, la même inflammation interstitielle avec gonflement des cellules hépatiques et ruptures de la travée dans la zone péri-sus-hépatique, au prorata de l'intensité de l'ictère.

Il ne peut être question de considérer ces lésions comme le résultat de la destruction mécanique des cellules sous l'effet de la stase biliaire. Nous reproduisons en effet (fig. 7) la microphotographie d'une biopsie, se rapportant à un cas d'obstruction *cancéreuse* du cholédoque, évoluant depuis quatre mois avec une rétention biliaire complète, sans que les travées d'une extrémité à l'autre du lobule soient déformées ou disloquées: la terminaison des canalicules biliaires, dilatés en ampoule, vient au contact des espaces interstitiels, sans entraîner de nécrose cellulaire.

Loin de nous la pensée de nier qu'il puisse exister des cas de rétention purement mécanique ou à prédominance mécanique, due à l'inclusion serrée du calcul dans le conduit cholédoque et dont l'image hépatique pourrait se rapprocher de celle des cholostases, liées à un cancer pancréatique par exemple. *Nous voulons seulement souligner qu'il convient de faire au dynamisme cellulaire une part importante dans la pathogénie des ictères de la lithiase cholédocienne.*

***

Nous terminerons cette étude par quelques remarques concernant la *pathogénie* et le *traitement* des hépatites ictérigènes de la lithiase.

Cette complication n'est, en fait, qu'un cas particulier des atteintes parenchymateuses du foie, qui sont de règle au cours des cholécystites calculeuses ou non.

L'un de nous, avec Guy Albot, étudiera, dans un travail ultérieur, les lésions du foie qu'on observe au cours de la lithiase, en dehors des poussées d'ictère. De nos recherches, comme de celles publiées à l'étranger, on peut tirer cette conclusion que le foie n'est jamais tout à fait normal au cours des inflammations vésiculaires, même les plus torpides. Cette hépatite reste le plus souvent *latente.* Elle diffère essentiellement des formes ictérigènes que nous avons étudiées, en ce que les lésions lobulaires n'y sont qu'ébauchées, et que, en aucun point, on n'observe de rupture de la travée.

On doit considérer cependant, nous semble-t-il, cette inflammation latente comme la menace de complications plus graves et comme la source possible des atteintes plus diffuses et plus profondes de la glande.

Nous avons montré, par une série de rapprochements cliniques et anatomiques, que les hépatites ictérigènes de la lithiase étaient entièrement comparables aux *inflammations septicémiques du foie* (hépatite septique lente ou atrophie subaiguë), et qu'on ne pouvait retenir, comme une preuve d'infection ascendante, l'infiltration purement lymphoïde de l'espace porte, malgré l'apparence de péri-angiocholite qu'elle réalise. La

bactériocholie doit être vraisemblablement considérée comme le fait d'une élimination microbienne. On sait, d'ailleurs, depuis les travaux de Rosenow, que le streptocoque l'emporte souvent sur les germes de la flore intestinale, dont la présence accrédite trop souvent l'idée d'infection ascendante. Enfin, en cas d'obstacle cholédocien, il est facile d'interpréter la présence de pus dans la voie biliaire principale, comme la preuve d'une stagnation au-dessus de l'obstacle des agents pathogènes éliminés.

En ce qui concerne le *traitement*, nous estimons nécessaire la division que nous avons faite entre les *formes graves* et les *formes bénignes*.

A. — Dans les hépatites ictérigènes graves, avec rétention biliaire complète, qui répondent à des lésions profondes des cellules hépatiques, quelles sont les indications thérapeutiques? Que convient-il de faire, quand, par suite d'une erreur de diagnostic, assez difficile à éviter, la laparotomie est effectuée et permet de constater qu'il n'y a ni obstacle sur la voie principale, ni dilatation de celle-ci?

Des travaux récents semblent prouver que diverses tentatives chirurgicales sont capables d'amener la guérison des hépatites ictérigènes les plus tenaces.

Les unes *portent sur la vésicule*, et certains auteurs ont pratiqué soit une simple cholécystostomie, soit une anastomose vésiculo-gastrique. C'est à cette dernière intervention qu'eurent recours Fiessinger et Toupet. C'est à la première que, dans un cas analogue, Raoul Monod rapporte la guérison de son malade.

Cependant, dans l'une de nos observations, une simple cholécystotomie entraîna la mort. D'ailleurs cette intervention risquerait souvent d'être inopérante, car beaucoup de ces vésicules lithiasiques sont scléro-atrophiques et oblitérées au niveau du cystique.

De nombreux auteurs allemands ont publié les succès, dont certains apparemment retentissants, qu'ils ont obtenus par *drainage chirurgical du cholédoque* au cours d'une atrophie aiguë ou subaiguë du foie, *en dehors, il est vrai, de toute lithiase.*

Malgré tout, nous ne pouvons nous empêcher de souligner ce fait que, dans nos cinq observations où le drainage fut établi, la mort survint très rapidement. De son côté, Max Kappis insiste sur le danger des interventions dans des cas analogues : 7 décès sur 21 opérations. Enfin, certains de ces succès ne sont peut-être qu'illusoires, puisque plusieurs malades ont guéri après simple laparatomie exploratrice.

Le *tubage duodénal*, par contre, nous paraît tout à fait indiqué. Suivi d'instillation de sulfate de magnésie, il contribue indiscutablement à rétablir le cours de la bile dans les ictères d'ordre médical, où aucun obstacle mécanique ne peut être soupçonné sur les voies extra-hépatiques.

Un remarquable travail de Bengolea démontre les bienfaits de cette thérapeutique au cours des ictères de la lithiase. Nombre de ses observations se rapportent à des ictères non calculeux et, sans doute, plus ou moins voisins des faits que nous rapportons.

Mais, dans les formes graves, l'indication thérapeutique majeure nous paraît être celle qui vise à combattre l'insuffisance hépatique et à favoriser la régénération du foie.

Il paraît bien établi, en effet, que le processus histologique d'atrophie aiguë ou subaiguë du foie traduit l'*autolyse* du parenchyme glandulaire, préparée par l'appauvrissement et la disparition du glycogène hépatique. Les dosages effectués par M. Namara auraient montré qu'au cours de l'atrophie aiguë, le glycogène fait défaut dans les régions nécrosées, et on sait, depuis les recherches d'H. Roger, que ce glucide joue un véritable rôle de protection contre les substances bactériennes toxiques.

C'est le mérite de Umber (de Berlin) d'avoir eu l'idée d'utiliser l'*insuline*, pour fixer artificiellement le glycogène hépatique. De là est née sa fameuse *parenchymshutztherapie*, à l'aide des injections combinées d'insuline et de glucose.

Pour notre part, nous estimons que c'est au *tubage duodénal, associé à la méthode d'Umber*, qu'il faut recourir, de préférence aux interventions chirurgicales, dans les formes graves.

B. — Le traitement des formes bénignes est différent.

Il comporte une phase médicale et une phase chirurgicale.

La phase médicale utilisera, pour les mêmes raisons que celles indiquées plus haut, le tubage duodénal associé aux injections d'insuline et de glucose. Cette pratique nous paraît devoir constituer un traitement pré-opératoire très utile.

Quant au traitement chirurgical, même lorsque la voie principale n'est pas atteinte, il ne doit pas se borner à une simple cholécystectomie, si l'on suppose une participation inflammatoire du parenchyme hépatique, et le *drainage chirurgical du cholédoque* nous paraît indiqué dans tous les cas. Son emploi n'est pas illogique, malgré l'absence d'obstacle et de dilatation au niveau des voies biliaires extra-hépatiques. Le tube de Kehr, en effet, agit sur l'hépatite, en excitant la sécrétion biliaire,

comme le fait le cathétérisme urétéral pour la sécrétion rénale. Il extériorise, d'autre part, les produits septiques et les met à l'abri de la réabsorption intestinale.

Nous publierons prochainement un remarquable exemple de l'action du drainage sur une hépatite paralithiasique, qui avait déterminé non seulement des poussées d'ictère, mais encore une glycosurie importante. Le drainage prolongé des voies biliaires, dans ce cas, non seulement mit fin aux signes de rétention biliaire, mais accrut considérablement la tolérance hydro-carbonée.

La cholécystectomie, complétée par le drainage du cholédoque, en améliorant les lésions hépatiques, mettra le malade à l'abri des douleurs et des poussées d'ictère subséquentes, qui doivent être vraisemblablement rattachées aux altérations du foie.

DU TRAITEMENT DES SUPPURATIONS BRONCHO-PULMONAIRES PAR LES MÉTHODES DIRECTES

(BRONCHOSCOPIE, INJECTIONS MASSIVES TRANSGLOTTIQUES)

PAR

Jean GUISEZ

Dans ces derniers temps, nous avons eu à soigner trois cas de volumineux abcès broncho-pulmonaires déterminés par des corps *étrangers latents* dans les voies aériennes.

Leur histoire brièvement résumée est tout à fait instructive et nous amène à quelques considérations sur le traitement par les méthodes directes des suppurations broncho-pulmonaires, question qui est à l'ordre du jour, et a fait l'objet de nombreuses publications. Nous verrons exactement ce qu'il faut en penser.

Il y a maintenant plus de vingt ans, c'est-à-dire bien avant les publications américaines sur ce sujet, que nous avons employé la bronchoscopie dans le traitement des suppurations broncho-pulmonaires, et nos premiers cas publiés remontent à 1910 (*Gazette des hôpitaux*, 10 mai 1910 ; *Société médicale des hôpitaux*, 6 mai et juillet 1910 ; *Presse médicale*, avec le Dr Stodel, septembre 1912).

Il s'agissait là ou d'abcès d'ordre médical ou consécutifs à des corps étrangers, à des opérations sur les voies respiratoires supérieures (amygdales, adénoïdes) ou de suppurations bronchiques (dilatations bronchiques) et même d'abcès interlobaires, ouverts secondairement dans les bronches, et cependant nous avons eu le regret de constater que dans tous les articles récents parus en France sur cette question notre nom n'était même pas prononcé dans la notice bibliographique (A. Lemariez, *Société de laryngologie des hôpitaux de Paris*, mai 1930 ; Léon Kindberg et Soulas, *Presse médicale*, 22 novembre 1930).

Notre opinion était dès 1912 que, dans tous les cas récents où il y a seulement lésions du parenchyme pulmonaire (abcès du poumon, gangrène pulmonaire), l'action nous avait paru très nette et efficace ; au contraire, dans tous les cas anciens, avec poche nettement constituée, avec lésions de sclérose, ou dans les cas de dilatations bronchiques anciennes, l'action paraissait nulle ; nous verrons comme conclusion de ce travail que notre façon de voir n'a guère varié malgré tout ce qui a été publié plus récemment sur ce sujet.

Voici brièvement résumée l'histoire clinique de ces trois cas de corps étrangers qui, tolérés pendant longtemps, avaient fini par amener de volumineux abcès au delà du point où ils étaient enclavés.

Dans le premier il s'agissait d'un enfant adressé par le Dr Papillon qui, trois mois et demi auparavant (février 1927), avait avalé un noyau de pruneau. Séjour dans deux services hospitaliers où il fut déclaré, d'après des épreuves radiographiques négatives, indemne de tout corps étranger. On pensait que le corps étranger avait été simplement avalé. Cependant, l'enfant continuant à tousser avec expectoration purulente abondante et à présenter de la dyspnée d'effort, une nouvelle radiographie faite à l'hôpital Boucicaut montra une ombre très accentuée vers le tiers moyen et le tiers inférieur du poumon gauche. Nous enlevons sous le bronchoscopie supérieure le noyau de pruneau le 27 mai, c'est-à-dire trois mois et demi après l'accident, et l'extraction fut immédiatement suivie d'une évacuation purulente très abondante. Malgré plusieurs bronchoscopies avec aspiration, malgré des injections massives transglottiques, l'enfant crachait encore du pus un an et demi après l'intervention, époque à laquelle nous l'avons perdu de vue.

Dans le deuxième cas (février 1927), un malade adressé par le Dr Janin était porteur d'une *pièce de 0 fr. 50 en argent* qu'il avait depuis quinze ans dans la bronche droite ! La radiographie montre l'ombre d'un corps étranger à l'origine de la

bronche gauche, mais sans grande opacité dans le voisinage ; il est donc impossible, d'après elle, d'affirmer qu'il y a abcès intrapulmonaire, et cependant le malade crache du pus en abondance. Lors de l'extraction sous bronchoscopie supérieure, nous avons constaté une volumineuse poche abcédée dans le lobe moyen du poumon droit et, malgré un traitement endobronchique prolongé avec aspiration et injections antiseptiques, nous n'avons jamais pu le débarrasser de ses vomiques purulentes.

Chez une malade de Rennes soignée récemment, il s'agissait d'un volumineux abcès du tiers inférieur du poumon droit, avec évacuation journalière de 500 à 600 grammes de pus. Onze mois auparavant, lors de l'extration de racines dentaires sous anesthésie générale, l'une d'elles était tombée dans l'arbre trachéo-bronchique. Le diagnostic de corps étranger ayant été nié par le médecin traitant (malgré une radio positive), la malade a gardé le corps étranger pendant six mois ; il ne la crut que le jour où elle expulsa le corps étranger dans une vomique purulente. Les bronchoscopies faites antérieurement par un de nos collègues et celles que nous lui avons effectuées, associées à des injections bronchiques massives transglottiques, ont amélioré l'état local et général de cette malade ; mais nous n'osons pas encore prononcer le mot de guérison, bien qu'elle ne crache plus journellement que 10 à 15 grammes de mucosités purulentes.

Ainsi donc, parmi les abcès consécutifs à des corps étrangers, ceux qui sont anciens ne font que s'améliorer par un traitement local et la suppuration continue malgré toutes les manœuvres endoscopiques ; il existe ici une poche organisée avec infiltration et sclérose périphérique sur laquelle ne peuvent agir les traitements par les voies naturelles. Au contraire, comme nous le verrons plus loin, dans les abcès récents la guérison est, peut-on dire, de règle.

Au point de vue technique, nous avons employé dans la cure des abcès pulmonaires pendant toute la première période, 1904 à 1909, *exclusivement la bronchoscopie.*

Le malade étant en position couchée, tête légèrement déclive, la seule rationnelle en pareil cas, le tube est introduit dans le larynx, la trachée et la bronche, anesthésiés localement par des badigeonnages de cocaïne ou mieux de butelline au 1/40.

On complète l'évacuation du pus par l'aspiration et ensuite, après redressement de la tête, on injecte dans la cavité abcédée un liquide antiseptique non irritant. Nous employons les solutions huileuses goménol à 1 p. 40 ou gaïacol et, dans les formes gangreneuses et fétides, avec addition d'iodoforme en émulsion. Nous avons employé également depuis quelques années l'argyrol à 1 p. 40 certainement plus actif, mais qui donne quelquefois des réactions fébriles (1).

La bronchoscopie est précieuse non seulement au point de vue thérapeutique, mais aussi pour le diagnostic exact des lésions et de leur siège. Sans doute, la radiographie apporte des résultats concluants par l'ombre que donne une collection purulente, mais parfois l'opacité par le pus n'est pas très nette ; exemples : malade à la pièce de 0 fr. 50 ; enfant au noyau de pruneau, etc.

Mais la bronchoscopie ne peut être répétée que tous les cinq ou six jours, surtout si l'habileté de l'opérateur n'est pas consommée.

Aussi, dès 1909, nous avons songé à associer à cette méthode une autre beaucoup plus simple qui semblait pouvoir la remplacer dans certains cas, celle des *injections massives transglottiques* que nous avons réalisée et décrite dès 1909. Avec une simple seringue de 25 centimètres cubes de capacité munie d'une canule courbée au milieu à angle droit que l'on introduit à travers la glotte, il est possible d'injecter directement dans une bronche, *à l'exclusion de l'autre,* des liquides modificateurs. Cette injection (surtout lorsqu'il s'agit de la bronche droite) passe uniquement dans cette bronche grâce : *a*) à la longueur de la canule qui arrive jusqu'au voisinage de la bifurcation bronchique ; *b*) à la direction donnée à la canule au moment de l'injection vers la bronche malade ; *c*) à la position du malade qui se penche fortement ou se couche du côté du poumon malade. La quantité de liquide ainsi injecté à chaque séance peut être de 20 à 25 centimètres cubes et, lorsque l'anesthésie est bien faite, elle est retenue tout entière sans que le malade en rejette la moindre goutte.

Des expériences faites sur le chien avec liquides colorés en collaboration avec le Dr Stodel dont nous avons publié les résultats (*Presse médicale,* 12 septembre 1911), il résulte que le côté injecté l'est presque à l'exclusion de l'autre, et qu'il ne faut que quelques minutes à un liquide colorant pour pénétrer dans tout le parenchyme pulmonaire, réalisant ainsi un véritable *pansement intrapulmonaire.*

Du fait de ces injections, les résultats furent aussitôt remarquables et nous avons pu ainsi guérir, avec nos collabotareurs Richez et Marcorelles, 11 cas de *suppurations gangreneuses pulmo-*

(1) Nous avons abaissé ce taux à 1 p. 100 dans ces derniers temps pour éviter cet inconvénient.

naires, dont deux bilatérales (1). Chez plusieurs de ces malades l'état général mauvais, la température élevée, contre-indiquaient absolument toute intervention chirurgicale. Depuis lors, nous l'avons employée seule ou associée à la bronchoscopie à la cure des suppurations pulmonaires et bronchiques.

Loin de nous la pensée *de vouloir bannir de ce traitement l'endoscopie* ; elle doit toujours être faite au début du traitement quand il n'y a pas de contre-indication, pour établir un diagnostic exact de situation, de dimensions de la poche abcédée ; souvent elle permet *d'enlever un corps étranger latent*, cause de l'abcès que l'on attribuait à une tout autre cause. Il ne faut pas oublier que celui-ci peut échapper à l'exploration aux rayons X, surtout s'il est de nature organique. En outre, la bronche qui mène à l'abcès peut être obstruée par un rétrécissement qu'il convient de dilater de prime abord pour que l'injection puisse y pénétrer ; il peut y avoir simplement des sécrétions épaisses qui l'obstruent et dont il convient de la débarrasser. Dans la première séance, nous pratiquons un véritable écouvillonnage et nettoyage de l'abcès ; mais ensuite les simples injections massives suivant la technique que nous avons décrite plus haut nous ont paru tout à fait suffisantes.

A notre avis, il faut distinguer parmi les suppurations broncho-pulmonaires :

1° Les suppurations consécutives aux corps étrangers, et de celles-ci nous rapprocherons celles consécutives aux interventions sur le pharynx (amygdales, adénoïdes) ;

2° Les abcès du poumon d'origine purement médicale.

3° Les suppurations bronchiques (dilatations bronchiques) ou pleurales interlobaires ouvertes secondairement dans les bronches.

1° Dans notre statistique personnelle, quinze fois l'abcès broncho-pulmonaire était déterminé par un corps étranger bronchique. L'obstruction de la bronche par le corps étranger est une cause de l'abcès par rétention des sécrétions bronchiques au delà du point où il est enclavé. On conçoit qu'il peut être précoce quand le corps étranger est de nature organique (noyaux, graines susceptibles de se gonfler à l'intérieur de la bronche). L'extraction d'un haricot de la bronche droite fut suivie d'une évacuation considérable de pus par le tube bronchoscopique, bien que l'intervention ait été faite six jours seulement après l'accident ; il en fut de même d'un noyau de datte extrait au bout de cinq jours de la bronche, qui avait déterminé au delà du point où il était enclavé une abondante suppuration du parenchyme pulmonaire.

Sur ces 15 cas d'abcès consécutifs à des corps étrangers, huit fois l'accident était récent, remontant en général à sept ou huit jours ; tous ont guéri sans aucun traitement consécutif. Nous avons simplement badigeonné aussitôt après l'extraction la poche abcédée de solution d'argyrol à 1 p. 20, procédant à une sorte d'écouvillonnage de celle-ci.

Quatre, quoique relativement anciens, ont également guéri sans aucun traitement : pépin de courge inclus dans la bronche droite depuis treize jours ; os enclavé dans la bronche chez un jeune enfant de deux ans et demi depuis douze jours, un autre depuis deux mois.

Citons parmi ceux-ci le cas d'un malade adressé par le Dr Meunier de Pau en 1907, et porteur dans la bronche d'un os aspiré huit mois auparavant ; il crachait du pus en abondance et l'ensemble clinique faisait penser à de la tuberculose pulmonaire, mais l'examen bactériologique était négatif. La guérison fut rapidement obtenue par l'extraction du corps étranger suivie de quelques injections massives transglottiques. Mais dans les cas anciens avec poche organisée, ainsi que nous l'avons vu plus haut, il y a peu à espérer des méthodes directes.

De ces abcès par corps étranger, on peut rapprocher ceux qui sont consécutifs à des opérations sur le pharynx, et nous avons observé trois abcès après des opérations d'amygdales sur des sujets adultes et un après une intervention de végétations chez un enfant de neuf ans.

Les amygdales avaient été morcelées à la pince de Ruault sous l'anesthésie locale. L'expectoration était très abondante et avait déterminé dans le dernier cas que nous avons soigné, chez une femme de trente ans, une odeur nettement gangreneuse. Tous ces malades ont guéri par la méthode des injections massives intrabronchiques sans bronchoscopie. Dans le dernier cas seulement nous avons fait trois bronchoscopies.

Chez une enfant âgée de huit ans, auprès de laquelle nous fûmes appelé d'urgence par les Drs Boulloche et Furet, il y avait fièvre depuis huit jours et trois accès de suffocation, dont le dernier avait failli être fatal. La bronchoscopie nous fit constater un paquet de végétations adénoïdes, inclus dans l'une des bronches, et dont l'extirpation fut suivie d'une abondante vomique purulente issue d'une poche abcédée qui guérit sans aucun traitement consécutif.

(1) Voy. GUISEZ, *Soc. méd. des hôp.*, 10 mai 1910, 7 juillet 1911 ; *Gazette des hôpitaux*, 13 mai 1914 ; *Presse médicale*, 26 février 1921.

On a beaucoup discuté au sujet de la pathogénie des suppurations pulmonaires consécutives aux opérations sur le pharynx, et cette complication, rare chez nous, est beaucoup plus fréquente en Amérique, où l'on opère les malades sous anesthésie générale : théorie de l'infection par la voie sanguine, lymphatique, etc.

Dans tous les cas que nous avons observés, il semble bien qu'il s'agissait *d'infection directe par chute de produits septiques, sang et fragments d'amygdales ou de végétations dans les voies aériennes*, et pour nous cette pathogénie doit être de beaucoup la plus rationnelle, nous n'en voulons pour preuve que les fragments de végétations et amygdales constatés dans les voies aériennes des malades que nous avons examinés au bronchoscope. Ces abcès sont localisés de préférence au tiers inférieur des poumons, et surtout à droite, tout comme ceux des corps étrangers; tous ont d'ailleurs guéri grâce aux injections massives intrabronchiques et, dans le dernier cas, par la simple ablation de la masse d'adénoïdes.

Dans la *gangrène pulmonaire aiguë*, toute bronchoscopie est contre-indiquée à cause du mauvais état général du malade, de la température élevée, et aussi de la contamination possible pour l'opérateur. Les injections massives transglottiques, nullement traumatiques, sont les seules permises, et nous avons, ainsi que nous le disons plus haut, eu à soigner 12 cas de gangrène grave diffuse et d'abcès gangreneux du poumon par les injections intrabronchiques. Toutes ces observations ont été publiées en détail dans les communications antérieures, en particulier à la Société médicale des hôpitaux (10 mai 1910 ; 7 juillet et 24 novembre 1911).

Nous ne pouvons y revenir dans cet article, mais, dans toutes ces observations, la marche à la guérison, en général très rapide à obtenir, a toujours été la suivante : la température est redevenue normale après quelques injections; très rapidement aussi, l'état général a semblé profondément modifié. L'appétit, totalement absent, est redevenu très vif, souvent dès la quatrième injection. La quantité de l'expectoration a rapidement diminué, la fétidité gangreneuse semble avoir été le signe le plus lent à faire disparaître. Celle-ci a récidivé quelquefois, mais a cédé sans retour à une nouvelle série d'injections.

La technique des injections massives ne supporte pas de simplification ni de modification; si les petites injections de 2 ou 3 centimètres cubes (faites souvent sans aucun anesthésique) peuvent agir sur la trachée et les bronches, elles ne peuvent pénétrer jusqu'aux poumons. Il est indispensable que le malade garde tout le contenu de la seringue de 20 à 25 centimètres sans quinte de toux (aussi l'anesthésie de la trachée et des bronches est-elle indispensable par une injection transglottique de butelline à 1 p. 40). Il faut également que le liquide pénètre dans la bronche du côté malade presque à l'exclusion de l'autre, suivant la technique indiquée plus haut. Il faut enfin que l'injection soit faite assez rapidement pour éviter la pénétration dans la muqueuse trachéo-bronchique, dont le pouvoir absorbant est considérable.

En somme, et pour conclure, voici résumée, d'après notre pratique déjà longue, l'opinion que nous nous sommes faite dans cette question du traitement par les méthodes directes des abcès broncho-pulmonaires.

Parmi les suppurations broncho-pulmonaires, il y a lieu de distinguer :

a. L'abcès est formé aux dépens du parenchyme pulmonaire, et alors, 1° il est le plus souvent consécutif à *un corps étranger* ; si le cas est *récent*, c'est-à-dire ne remonte pas à plus de huit à dix jours, la guérison est la règle dès que le corps étranger est enlevé, et cela sans aucun traitement consécutif, surtout si au moment de l'extraction on a nettoyé et écouvillonné la poche avec un liquide antiseptique non irritant (argyrol à 1 p. 40, solution huileuse de goménol à 1 p. 40, bleu de méthylène en solution étendue).

Dans les cas *anciens*, quand il y a poche nettement organisée avec zone de sclérose périphérique, le traitement direct quel qu'il soit, qu'il s'agisse de bronchoscopie avec aspiration ou d'injections massives, est inefficace et ne donne, en général, qu'une amélioration passagère.

De ces abcès par corps étranger, on peut rapprocher ceux qui sont *consécutifs à des déglutitions septiques ou à la chute dans les voies aériennes de fragments septiques après les opérations d'amygdales et de végétations*.

2° S'il s'agit d'abcès d'ordre médical, que celui-ci soit récent et s'il n'y a pas de réaction générale, température élevée comme dans ceux consécutifs à la grippe et à la pneumonie franche, la bronchoscopie est alors indiquée formellement au début du traitement, de façon à poser le diagnostic exact de siège et d'étendue de la poche purulente. Elle permet également d'effectuer certaines interventions endobronchiques, dilatation d'une bronche sténosée, désobstruction de la bronche bouchée par des exsudats qui empêchent l'accès des liquides modificateurs, mais on continuera le traitement par de simples injections massives transglottiques qui sont tout aussi efficaces et souvent plus que les injections par le bronchoscope,

car elles peuvent être répétées tous les jours ou tous les deux jours sans grande fatigue pour le malade. La guérison est alors la règle.

Mais s'il y a une suppuration étendue à une grande masse du parenchyme pulmonaire avec état général grave, comme par exemple dans la gangrène pulmonaire, la bronchoscopie est tout à fait contre-indiquée, et les injections massives, seules permises, nous ont semblé efficaces.

Si la *suppuration est ancienne*, la poche nettement organisée, le traitement bronchoscopique est tout aussi illusoire que les injections massives et on n'obtiendra jamais que des améliorations passagères.

b. S'il s'agit de *suppurations bronchiques anciennes* (dilatations bronchiques) ou de collections suppurées interlobaires ouvertes secondairement dans la bronche (abcès pleuraux, abcès interlobaires), alors le traitement par les méthodes directes n'aura qu'une bien faible action, purement palliative.

En résumé, il ne faut pas demander à une méthode plus qu'elle ne peut donner, et nous ne partageons pas l'optimisme des Américains pour le traitement par la bronchoscopie des abcès intrathoraciques. Ce traitement comporte des indications, mais beaucoup de contre-indications, et, en tout cas, n'a pas plus de valeur et ne donne pas de meilleurs résultats que les simples injections massives transglottiques.

ESSAI DE CLASSIFICATION DES TUBERCULOSES MILIAIRES

PAR MM.

Ch. ROUBIER, S. DOUBROW, R. FROMENT, et P. GIRARD

Le débat sur les granulies, ouvert en France par Rist et son école depuis environ trois ans, peut être considéré aujourd'hui comme clos. Les publications récentes de Bezançon et Delarue apportent une adhésion des plus complètes à la thèse soutenue par Rist et ses collaborateurs.

Mais la question ne paraît pas définitivement épuisée. Elle entre simplement dans une phase nouvelle. Car s'il est admis désormais, sans contestation possible, que la lésion initiale est une lésion exsudative, que le nodule folliculaire n'est qu'un épisode évolutif succédant à cette première phase toujours identique à elle-même, qu'enfin l'expression de « granulation interstitielle » a perdu toute signification, les phénomènes biologiques qui président à l'organisation et à l'évolution folliculaires de la lésion initiale ne sont pas encore entièrement connus. On peut même dire que leur étude n'est encore qu'à son début et que l'avenir lui réservera de nombreux remaniements.

Néanmoins, il est nécessaire d'ores et déjà de procéder à un essai de codification pathologique de différentes formes de la tuberculose miliaire du poumon en rapport avec leur évolution clinique et avec les réactions générales que présente l'organisme humain au cours de la tuberculose.

I. — Les tuberculoses miliaires aiguës.

A. **Tuberculoses miliaires aiguës anté et méta-allergiques.** — Dans les formes aiguës de la première enfance, fort rares d'ailleurs, qui peuvent être dues à une infection tuberculeuse congénitale (fait exceptionnel), on peut se trouver soit en présence d'une tuberculose miliaire généralisée sans chancre d'inoculation, ou bien d'une tuberculose miliaire suivant de près l'éclosion du complexe primaire.

On peut alors constater des lésions, pour la plupart folliculaires, riches en bacilles de Koch. Delarue et Foulon en ont rapporté récemment un exemple très caractéristique.

Ces formes correspondent assez exactement à ce que l'on observe chez l'animal après introduction expérimentale d'une dose massive de bacilles de Koch dans le torrent circulatoire. Mais, en

pathologie humaine, ces formes sont d'une extrême rareté, et il est surprenant de voir que pendant tant de lustres on a voulu calquer la « granulie » humaine sur cette granulie expérimentale due à une primo-infection certaine et qui, en clinique, est à peu près introuvable.

Comme de telles tuberculoses miliaires peuvent être anté ou méta-allergiques, les cuti-réactions peuvent être variables suivant l'époque où on les pratique, mais comme habituellement l'affection se termine rapidement par une méningite tuberculeuse, une « cuti » négative signifie simplement qu'on l'avait pratiquée à la phase *anté-allergique*.

Au point de vue anatomo-pathologique, les tuberculoses miliaires de cette catégorie montrent une prédominance des lésions folliculaires, qu'on s'explique, comme on le verra plus loin, par ce fait que les bacilles introduits par la voie sanguine entrent en conflit, par l'intermédiaire des *vasa vasorum*, presque d'emblée, avec une paroi collagène préformée de l'adventice des vaisseaux.

B. **Tuberculoses miliaires aiguës hyperergiques** (1). — Tout autre est l'aspect de la tuberculose miliaire aiguë chez l'adulte. Ici encore, la *miliaire aiguë vraie*, c'est-à-dire d'une durée d'une semaine environ, est rare. Elle répond assez exactement à la forme décrite par Bard sous le nom de « granulie suppurée ».

Au point de vue histo-bactériologique, les lésions sont très caractéristiques : elles sont toutes exsudatives, ce terme étant pris dans son acception étymologique ; c'est-à-dire qu'elles sont formées par un exsudat diffus de fibrine englobant des éléments cellulaires en état de nécrose et de caséification. En même temps, on trouve des plages hémorragiques et, par places, de vastes placards de polynucléaires.

La reproduction expérimentale de telles lésions est réalisée soit par l'injection à un animal tuberculeux d'une forte dose de tuberculine, soit par une réinoculation d'une dose massive de bacilles de Koch. On met ainsi en jeu le phénomène d'hyper-réceptivité qu'est l'*hyperergie*. Habituellement, ce phénomène s'accompagne d'une lyse brutale des corps microbiens et d'une libération brusque de tuberculine, comme l'ont montré O. Bail en Autriche, S. Arloing, et Rist, Léon-Kindberg et Rolland en France. Cette lyse explique aussi ce fait que, dans ces *tuberculoses miliaires aiguës hyperergiques*, les bacilles sont introuvables dans les coupes histologiques et que les inoculations faites avec des lésions ainsi provoquées sont, elles aussi, souvent négatives.

Un très important problème s'est posé récemment au sujet de l'agent pathogène de ces tuberculoses miliaires suraiguës. Sont-elles dues au bacille de Koch acido-résistant ou à des formes susceptibles de traverser les filtres et de réaliser ainsi une véritable granulémie prébacillaire? Mais rien ne démontre encore que ces formes granulaires filtrables puissent conférer à l'individu une tuberculose miliaire aiguë. Tout au contraire, les belles recherches de Calmette et de ses collaborateurs tendent à prouver qu'un type lymphoïde très spécial de tuberculose expérimentale est plutôt l'apanage des formes filtrables. Nous croyons donc que les réserves formulées par Sergent, Durand, Kourilsky et Benda, au nom de la clinique, au sujet de la « granulémie prébacillaire », gardent pour le moment toute leur valeur.

Néanmoins, la notion du virus qui peut subsister *après la lyse microbienne* dans les tuberculoses miliaires hyperergiques et *a fortiori*, comme on le verra tout à l'heure, dans les *miliaires allergiques*, est de plus haute importance, car elle implique une sanction diagnostique dont on n'a pas fait état jusqu'à présent, et sans laquelle il est désormais impossible d'exclure une lésion miliaire du cadre de la tuberculose.

II. — Les tuberculoses miliaires subaiguës et chroniques.

Elles sont de beaucoup les plus fréquentes. Frappant le grand enfant et l'adulte, leur évolution dure un à trois mois dans les formes subaiguës, mortelles ; elle peut durer plus d'un an et se terminer quelquefois par la guérison dans les formes chroniques.

Au point de vue anatomique, il s'agit de lésions mixtes, folliculaires et exsudatives. Ces dernières, les plus jeunes, prédominent dans les formes à évolution rapide. Par contre, dans les formes à tendance chronique, les lésions folliculaires sont de beaucoup les plus importantes.

L'âge même des sujets atteints de tuberculose

(1) M. Rist vient de nous signaler (communication verbale) que le terme d'*anergie* employé par certains auteurs dans le sens d'hyper-réceptivité, et dont nous nous sommes servis dans des mémoires récents (RIST, DOUBROW et FROMENT, *Annales de médecine*, 1930 ; ROUBIER, DOUBROW, FROMENT (R.) et GIRARD, *Soc. d'études scientif. de la tuberculose*, séance du 8 novembre 1930) crée une confusion étymologique fâcheuse.

En effet, le négativisme même du vocable « anergie » signifie grammaticalement : *absence de toute réaction* et, par extension, perte de la réactivité ; or, il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité qu'il est logique d'appeler, conformément d'ailleurs à la terminologie de v. Pirquet, « hyperergie », par opposition à l'allergie qui signifie simplement : réaction différente.

miliaire subaiguë et chronique présume de leur variété allergique. La cuti-réaction vient habituellement corroborer cette présomption. Mais l'anatomie pathologique lui apporte une base autrement solide. En effet, seules les très jeunes lésions terminales gardent leur caractère exsudatif pur. Partout ailleurs, l'organisation fibro-conjonctive de la fibrine aboutit à une structure folliculaire. Mais il ne s'agit pas de lésions *interstitielles* d'une tuberculose prétendue fermée.

Les partisans de la *tuberculose fermée* avaient voulu pendant longtemps produire comme argument irréfutable le fait que la recherche des bacilles de Koch dans les expectorations des malades atteints de granulie se montrait constamment négative. Or cet argument se retourne aujourd'hui contre eux, car ces bacilles sont aussi bien presque toujours introuvables dans les follicules et les cellules géantes sur les coupes histologiques. Par contre, les lésions exsudatives en contiennent encore d'assez nombreux, mais celles-là ne sont jamais interstitielles. Quelle est l'explication de ce fait en apparence paradoxal? Il s'explique par le *caractère allergique des lésions*. En effet, Rist, Léon-Kindberg et Rolland, et tout particulièrement ce dernier dans sa thèse, ont montré que la lyse bactérienne demandait environ quatre jours pour se produire dans un organisme allergique. Ce délai passé, on n'a plus guère de chance de rencontrer dans les lésions les bacilles, même expérimentalement introduits.

Or, l'organisation fibro-conjonctive de la lésion exsudative demande généralement plus de quatre jours. Il n'est donc point surprenant de ne pas trouver de bacilles dans les coupes des lésions folliculaires.

Mais l'absence de bacilles n'implique pas aujourd'hui, comme c'était le cas naguère, un doute sur la nature tuberculeuse de pareilles lésions. En effet, leur filtrat confère au cobaye une sensibilité certaine vis-à-vis de la tuberculine ; son inoculation provoque chez le cobaye l'allergie tuberculinique, même lorsque le cobaye ne présente pas de lésions tuberculeuses du type Villemin. La démonstration à la fois de la nature tuberculeuse des lésions et de leur caractère allergique se trouve ainsi réalisée. C'est pour cette raison que nous réservons à ces formes de tuberculose miliaire le nom de « *miliaires allergiques* ».

* * *

On peut donc schématiquement donner aujourd'hui la classification suivante des tuberculoses miliaires du poumon chez l'homme :

1. **Tuberculoses miliaires anté ou méta-allergiques (rares).** — Formes aiguës de la première enfance, soit par primo-injection congénitale, soit se développant à la période du chancre d'inoculation. Lésions mixtes : folliculaires dans les zones de collagène préexistant (parois vasculaires, cloisons interlobulaires, etc.), exsudatives au niveau du parenchyme alvéolaire. Toutes les lésions sont riches en bacilles de Koch facilement colorables sur les coupes.

2. **Tuberculoses miliaires hyperergiques (très rares).** — Formes suraiguës hémorragiques et suppurées. Lésions uniformément exsudatives avec importants phénomènes hémorragiques et infiltration étendue de polynucléaires. Absence totale de bacilles dans les coupes.

3. **Tuberculoses miliaires allergiques (formes communes).** — Formes subaiguës et chroniques du grand enfant et de l'adulte. Lésions mixtes ; prédominance du type exsudatif ou folliculaire suivant la durée de l'évolution. Bacilles, assez rares, dans les foyers exsudatifs seulement, absents dans les follicules. L'inoculation des filtrats confère au cobaye l'allergie tuberculinique. L'inoculation du produit pathologique en substance est souvent négative, mais rend le cobaye sensible à la tuberculine.

Bibliographie. — Nous avons tenté dans cet article une étude d'ensemble. Nous renvoyons pour la partie documentaire aux publications suivantes :

BURNAND et SAYÉ, Granulies froides et granulies chroniques (*Annales de médecine*, 1924, p. 365).

HUBSCHMANN et ARNOLD, Beiträge zur Pathologie der Miliartuberkulose (*Virch. Arch.*, t. CCXLIX, 1924).

HAUTEFEUILLE, Thèse de médecine, Paris, 1926.

RIST, ROLLAND, JACOB et HAUTEFEUILLE, Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la tuberculose miliaire (*Revue de la tuberculose*, 1927, p. 625 et suiv.).

GIRAUD (A.), Contribution à l'étude des granulies chroniques du poumon (*Paris médical*, 1927, p. 617 et suiv.).

ROUBIER et DOUBROW, Sur l'évolution anatomique des lésions tuberculeuses dans les poumons soumis à l'action prolongée du pneumothorax artificiel (*Lyon médical*, 3 février 1929). — Étude histo-pathologique du mode d'action du pneumothorax artificiel (*Revue de la tuberculose*, 1929, p. 463 et suiv.).

DOUBROW et R. FROMENT, Rôle des substances fondamentales conjonctives dans l'évolution anatomique des lésions tuberculeuses pulmonaires (*Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1929, p. 405). — Les réactions de la substance fondamentale conjonctive dans la tuberculose pulmonaire (*Ann. d'anat. path.*, 1929, p. 325). — Du rôle des facteurs locaux dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire (*Journ. de méd. de Lyon*, 1930, p. 277).

DOUBROW, R. FROMENT et Mme PILLET, *C. R. Société de biologie*, 1929, p. 668.

RIST, DOUBROW et R. FROMENT, Les caractéristiques morphologiques du terrain allergique dans la tuberculose pulmonaire (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 13 juillet 1930). — Étude morphologique du terrain allergique dans la tuberculose pulmonaire (*Ann. de médecine*, 1930, p. 310).

DOUBROW, Un procédé rapide de coloration des bacilles de Koch dans les coupes histologiques (*Bull. d'histologie*, 1929, p. 142). — Sur certaines réactions histo-physiologiques de la trame conjonctive du poumon (*C. R. de l'Ass. des anatomistes*, 1929, p. 208).

BEZANÇON et BRAUN, Granulation tuberculeuse et tubercule miliaire (*Revue de la tuberculose*, 1928, p. 429 et suiv.).

BEZANÇON et DELARUE, Granulie et granulation tuberculeuse (*Presse médicale*, 1930, p. 369). — Remarques sur la structure et le mode de formation des nodules miliaires des poumons (*Revue de la tuberculose*, 1930, p. 808 et suiv.).

DELARUE, Thèse de médecine, Paris, 1930.

HUGUENIN et DELARUE, Essai pathogénique sur la tuberculose miliaire (*Annales d'anat. path.*, avril 1930).

CALMETTE (A.), La granulémie prébacillaire (*Presse médicale*, 1930, p. 385).

CALMETTE et VALTIS, Le virus tuberculeux (granulémie prébacillaire et bacillose) (*Annales de l'Inst. Pasteur*, juin 1930).

SERGENT, DURAND, KOURILSKY et BENDA, Le virus filtrant tuberculeux en clinique, la phase antébacillaire (*Presse médicale*, 1930, p. 889).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Méthodes hormonales de diagnostic biologique de la grossesse. Réactions de Ascheim et de Brohna.

L'idée de diagnostiquer l'état de grossesse sans avoir recours à l'examen de la femme n'est pas récente, puisqu'il y a 3 000 ans, dans l'antique Egypte, on prétendait déjà pouvoir confirmer l'état de gestation par l'examen macroscopique de l'urine. JESUS GARCIA ORCOVEN (in *La Medicina Ibéra*, 10 janvier 1931) rappelle les bases biologiques des réactions permettant le diagnostic de la grossesse : elles sont fondées sur la production d'hormones sécrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse, qui agissent par l'intermédiaire des ovaires en produisant chez l'animal en expérience soit par greffe d'un fragment de lobe antérieur d'hypophyse, soit par injection d'urine de femme enceinte : 1° rapide maturité des follicules primordiaux de l'ovaire infantile, hyperplasie utérine, augmentation de la vascularisation, ouverture du vagin ;

2° Hémorragies intrafolliculaires apparaissant avant l'ovulation et se manifestant par des points rouge violacé à la surface de l'ovaire ;

3° Formation de corps jaunes (lutéinisation résultant du processus d'athrepsie folliculaire.

Deux réactions ont une valeur pratique :

Réaction d'Ascheim. — On injecte à des femelles de rat blanc 1cc,7 d'urine de femme supposée enceinte, sous la peau du dos, quantité répartie en trois injections sur un espace de cinquante-trois heures ; l'animal est sacrifié quarante-huit heures après la dernière injection. L'examen macroscopique permet de reconnaître l'hypertrophie utérine, les hémorragies folliculaires et les corps lutéiniques ; l'examen microscopique confirmera ces signes macroscopiques.

Les résultats sur 1 000 cas donnent un pourcentage de 1,2 pour 100 d'erreurs. La réaction s'est montrée déjà positive au troisième jour d'un retard de règles, donc environ au quinzième jour de la fécondation. La réaction devient négative dès les premiers jours après l'accouchement. L'indication ayant la plus grande valeur correspond au fait que la réaction devient négative six à huit jours après la mort du fœtus s'il est retenu *in utero* ou après son expulsion dans le cas d'avortement. L'auteur a observé la réaction positive dans la grossesse extra-utérine avant l'avortement ou rupture tubaire.

Réaction de Brohna. — Elle serait plus sensible, plus exacte et plus pratique surtout que la précédente ; en effet, elle permet d'éliminer l'examen histologique. L'urine est injectée à des mâles impubères ou même adultes et l'examen macroscopique seul permet de constater l'augmentation très marquée du volume des vésicules séminales avec augmentation, moins marquée il est vrai, des testicules.

J.-M SUBILEAU.

Les signes prémonitoires des crises des colites chroniques.

Si les manifestations qui accompagnent les crises de colite sont bien connues, celles qui les précèdent le sont moins.

C'est sur elles que G. FAROY et H. DESOILLE (*Progrès médical*, 22 mars 1930) attirent notre attention.

Ces symptômes peuvent faire leur apparition en différents appareils, tantôt isolés, tantôt associés entre eux sans qu'on ne puisse jamais observer le syndrome au complet. Ils consistent en *troubles oculaires* (blépharite, conjonctivite catarrhale, difficultés d'accommodation avec vue trouble), *troubles rhino-pharyngés* (rhinorrhée, coryza spasmodique) ; *troubles nerveux* (sensation de fatigue générale, courbature et surtout lombalgie, vertiges et troubles auriculaires tels que bourdonnements, sifflements, diminution de l'acuité auditive, insomnie ou au contraire sensation de bien-être inhabituelle) ; *troubles digestifs* (soif intense, boulimie, fringales, pyrosis, aérophagie, sialorrhée) ; *troubles cardiaques* (brady ou tachycardie, extrasystolie) ; *troubles urinaires* (polyurie transitoire).

Quelques-uns de ces troubles s'observent également dans les affections hépato-vésiculaires et apparaissent aussi avant les crises douloureuses, mais étant donnée l'existence presque constante des phénomènes intestinaux chez les hépato-biliaires, il paraît difficile de faire la part du foie et du côlon dans l'apparition de ces manifestations.

Certains de ces signes cessent dès le début des crises, les autres persistent et durent autant que les réactions intestinales.

Quel en est le processus pathogénique ? L'origine infectieuse paraît improbable, car dans les colites chroniques le microbisme est certainement très atténué.

L'origine toxique ne peut être niée, mais elle ne peut pas tout expliquer.

Les auteurs estiment comme le plus vraisemblable l'origine nerveuse végétative : tous les troubles décrits pouvant être provoqués par réflexe à distance, par irritation vago-sympathique. Les terminaisons nerveuses de la muqueuse, de la sous-muqueuse et des autres tuniques du côlon sont irritées par la stase fécale, par les spasmes de la musculature lisse. Elles peuvent l'être aussi par les toxines intestinales qui pénètrent dans la gaine des nerfs. Il en résulte des réflexes à distance, principalement dans le domaine du vague, avant même que l'intestin ne réagisse lui-même de façon bruyante

par des douleurs, des évacuations et de l'hypersécrétion muqueuse et séreuse.

La connaissance des signes extra-intestinaux prémonitoires des crises des colites chroniques est utile, car elle permet de les atténuer, sinon de les faire avorter par l'emploi de l'atropine ou de l'ésérine suivant les cas.

S. VIALARD.

Eosinophilie au cours de l'anémie pernicieuse par la méthode de Whipple.

Les modifications des globules rouges provoquées par la méthode de Wipple ont été bien étudiées, mais il semble qu'on se soit peu occupé de l'état des leucocytes au cours de ce traitement. CH. AUBERTIN et JEAN LEREBOULLET (*XXe Congrès de médecine*, Montpellier, octobre 1929, et *Science médicale pratique*, 1er février 1930) rapportent deux cas d'anémie pernicieuse traitée par l'ingestion de foie de veau cru où ils purent constater, outre une amélioration considérable de l'anémie proprement dite, l'apparition d'une éosinophilie importante.

Dans la première observation, au bout de cinq semaines de traitement, alors que les globules rouges de 1 020 000 étaient passés au chiffre de 3 300 000, l'éosinophilie, qui avant la cure était de 4,5 p. 100, avait atteint 31 p. 100.

Dans la seconde, où il s'agissait d'une forme particulièrement sévère, avec sclérose combinée et phlébite des membres inférieurs, sous l'influence du traitement, en même temps que les globules rouges remontaient à 4 464 000, les éosinophiles passaient de 1,5 p. 100 à 22 p. 100.

Les auteurs citent ces deux observations comme particulièrement typiques, mais ils avaient vu dans d'autres cas des réactions analogues, quoique moins intenses. Ils pensent qu'en plus de son action sur les globules rouges la méthode de Whipple produit aussi des modifications des globules blancs caractérisées par :

1° Une leucocytose variant entre 10 000 et 15 000 ;

2° Une polynucléose atteignant 60 et 70 p. 100, alors qu'habituellement il y a hyponeutrophilie dans les anémies pernicieuses ;

3° Une éosinophilie inconstante, mais parfois considérable. Elle est relativement tardive, atteignant un chiffre notable après la quatrième semaine, et peut durer plusieurs mois. Elle constitue un signe de bon augure.

Dans un récent travail, E. MEULENGRACHT et S. HOB (*The American Journ. of med. Sciences*, février 1930) ont étudié les modalités de l'apparition de l'éosinophilie dans la cure de Whipple. Ils ont observé chez la plupart des malades traités par des doses importantes de foie de veau cru une éosinophilie marquée et persistante. Ce symptôme apparaissait en règle assez brusquement quatre semaines environ après le début du traitement, et le taux de l'ésoniophilie était assez important (20, 40 et jusqu'à 74 p. 100). Il persistait aussi longtemps que l'on continuait l'administration du foie. Le traitement avec le foie cuit ou l'extrait de foie ne provoquait habituellement pas d'éosinophilie, ou une éosinophilie transitoire et minime. Des témoins atteints d'affections variées répondaient au traitement exactement de la même manière que les malades atteints d'anémie pernicieuse. Pour les auteurs, l'éosinophilie serait un phénomène accessoire et n'aurait aucun rapport avec la valeur curative du traitement. En tout cas, elle est, disent-ils, absolument inoffensive.

S. VIALARD.

Vaccination par le BCG et réaction de Vernes.

Après avoir montré, dans une étude antérieure, que la réaction de Vernes à la résorcine pouvait servir au diagnostic de la tuberculose expérimentale du cobaye, A. GRYSEZ et A. BRETON (*Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1930) ont recherché les modifications de la réaction de Vernes chez les enfants vaccinés par le BGC et chez les cobayes inoculés avec ce même germe. Ils ont constaté tout d'abord, confirmant en cela les travaux de Parisot, Saleur et Lévy, que chez l'enfant vacciné la réaction à la résorcine donnait des chiffres toujours bas, n'atteignant jamais 30, donc très nettement inférieurs à ceux obtenus chez les enfants tuberculeux. Ils ont inoculé à 38 cobayes sous la peau, à intervalles variables, un centigrame de BCG, et ont suivi l'évolution de l'indice optique chez ces animaux ; ils ont constaté que la moyenne des indices optiques, tout en étant légèrement supérieure à celle observée chez les cobayes sains, restait cependant toujours basse, inférieure à 44. Enfin l'inoculation au cobaye de pus d'adenite prélevé chez 4 enfants vaccinés par le BCG a montré que chez les animaux ainsi inoculés l'indice optique restait bas ; l'autopsie ultérieure des animaux a d'ailleurs montré l'absence de toute lésion tuberculeuse.

JEAN LEREBOULLET.

Lésions oculaires provoquées par l'émétine.

Les substances chimiques les plus diverses mises en contact avec l'œil peuvent provoquer des lésions graves allant parfois jusqu'à la nécrose de la cornée. Le Dr TORRE ESTRADA (*Gaceta Medica de Mexico*, novembre 1930) a repris l'étude des lésions oculaires provoquées par l'ipéca cuana. L'action nocive de cette substance est due en réalité à l'émétine. Mais s'il est classique de dire que l'émétine provoque des signes d'irritation superficielle (conjonctivite), l'auteur estime que des lésions plus profondes sont possibles, comme le prouvent les deux observations qu'il rapporte. A la suite de projection accidentelle d'une goutte de solution d'émétine à 3 p. 100 se développèrent non pas des signes de conjonctivite, mais des signes de réaction plus profonde (iritis pour le premier blessé et sclérite pour le second) et avec ce fait remarquable que l'apparition des signes cliniques survint tardivement, plus de douze heures après l'accident.

Des expériences entreprises sur des chiens, il résulte que l'instillation dans le cul-de-sac conjonctival d'une solution d'émétine à 3 p. 100 et à 5 p. 100 amena une kératite interstitielle analogue à celle de l'homme arrivée au stade de vascularisation. L'examen anatomo-pathologique confirma l'aspect clinique et permit en outre de préciser que la kératite n'était pas identique aux kératites infectieuses (syphilitiques ou tuberculeuses), car le segment antérieur n'était le siège d'aucun exsudat. L'auteur estime que l'action de l'émétine sur l'œil est d'ordre anaphylactique (?), car si l'on pratique une injection préventive d'émétine à un chien, on constate que les instillations de la même substance restent sans effets. L'injection d'émétine aurait donc provoqué chez l'animal une immunité passagère (le terme d'anaphylaxie ne paraît guère à sa place ici, il faudrait plutôt parler de sensibilisation).

J.-M. SUBILEAU.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LA PATHOLOGIE DIGESTIVE EN 1931

PAR

P. CARNOT et **H. GAEHLINGER**
Professeur de clinique médicale à l'Hôtel-Dieu.
Médecin consultant à Châtel-Guyon.

Les publications sur l'ulcère gastro-duodénal ayant été particulièrement abondantes et variées dans ces deux dernières années, nous avons pensé qu'il serait intéressant de consacrer cette revue annuelle à la pathogénie et au traitement médical de cette affection.

Pathogénie de l'ulcère gastro-duodénal.

Il est peu de maladies qui aient provoqué autant de divergences d'opinion que l'ulcère gastro-duodénal. Cependant les méthodes de diagnostic ont été très améliorées, particulièrement par suite des progrès de la radiologie. C'est l'origine de l'ulcère qui reste toujours aussi imprécise, et il en résulte un désaccord sur les mesures thérapeutiques à opposer à cette affection.

Hérédité. — Il existe un certain nombre de statistiques indiquant, dans un pourcentage d'ailleurs assez réduit d'observations, l'intervention d'un facteur héréditaire parmi les causes de l'ulcère gastrique ou duodénal. Polacco (*Minerva med.*, 17 février 1929) rapporte l'histoire de deux sœurs jumelles et un frère, atteints chacun d'ulcère de la face postérieure du bulbe duodénal avec hyperacidité et hypersécrétion gastrique. Il considère que la prédisposition constitutionnelle doit prendre place à côté des autres causes favorisantes ou déterminantes de l'ulcère.

Variations saisonnières. — D'un matériel de 1 000 cas opérés, K. Hutter (*Arch. kl. Chir.*, 1928, p. 651) conclut à l'existence d'une fréquence accrue au printemps qui est surtout caractéristique chez l'homme et avant quarante ans. Selon cet auteur, cette incidence saisonnière vient en confirmation de la théorie neurogène de l'ulcère. Il aurait remarqué également que l'examen radiologique donne plus souvent des diagnostics positifs pendant le mois de juillet.

Cette fréquence saisonnière est également affirmée par M. Einhorn (*Am. J. of med. Sc.*, février 1930) qui a été frappé de voir les récidives de l'ulcère gastrique survenir de préférence à certaines époques de l'année, le printemps et l'automne. Ce travail, basé sur l'étude de 1 000 rechutes sur 800 patients, donne les proportions suivantes : automne, 42 p. 100 ; printemps, 35 p. 100 ; hiver, 19 p. 100 et été 4 p. 100. Selon Einhorn, le plus haut point serait atteint au mois de septembre. Dès le mois de novembre se produirait un déclin qui s'accentuerait peu à peu, les chiffres restant stationnaires pendant les mois d'hiver. La recrudescence se produirait en mars pour atteindre son maximum en mai.

Parmi les facteurs qui interviennent dans la production des récidives, le refroidissement accompagné de rhume semble le plus important ; on le trouve dans plus de la moitié des cas; la grippe se rencontre un peu moins souvent. Les fautes de régime sont une cause relativement rare. Les facteurs psychiques (angoisses, émotions, soucis, pertes d'argent) interviennent nettement chez un certain nombre de malades. Quant aux compressions externes, les ceintures en particulier, elles n'ont qu'un rôle assez effacé. On devra donc instituer un traitement préventif avant l'époque critique.

Dérivation des sucs alcalins. — Le point de départ de ces recherches émane des travaux de Boldyreff sur le reflux duodénal. Puis Mann montra qu'en dérivant les sécrétions alcalines du duodénum, on produisait un ulcère expérimental. Morton (*Am. J. med. Sc.*, janvier 1929) rappelle quelques-unes de ses expériences antérieures sur la production et la guérison de l'ulcère peptique chez le chien. Ces expériences suggéraient l'importance de facteurs mécaniques et chimiques pour déterminer la localisation et la chronicité des ulcères. Dans un rapport préliminaire, il décrit des expériences dans lesquelles des tubes furent passés dans l'estomac et le duodénum chez deux groupes de patients, les uns ayant un ulcère peptique et les autres n'en ayant pas. La position de ces tubes fut vérifiée radiologiquement. Après repas d'Ewald, des échantillons furent prélevés simultanément dans l'estomac et dans le duodénum. Chez les personnes sans ulcère, on ne trouvait pas d'acide chlorhydrique libre dans le duodénum. Au contraire, on en trouvait dans le duodénum des ulcéreux. Ces recherches chez les patients suggéraient l'existence d'une balance relative des acides et des alcalins, entre les sécrétions de l'estomac et celles du duodénum chez les personnes normales, tandis que cette balance manque chez les ulcéreux. En analysant les protocoles d'expériences, l'auteur considère comme possible que le siège de l'ulcère soit déterminé par des facteurs mécaniques et que la chronicité soit due au manque de balancement entre les acides de l'estomac et les alcalins du duodénum, causant une neutralisation défectueuse ou incomplète du chyme gastrique. Un fonctionnement impropre du pylore peut être un facteur important pour causer ce manque de balancement acide-alcalin.

Résumant ses propres expériences, Morton (*Virginia med. Monthly*, janvier 1930) montre qu'en supprimant au niveau du pylore les sécrétions alcalines par le drainage duodénal et chirurgical, il en résulte un ulcère peptique. Le siège de l'ulcération dans

chaque cas est déterminé par le point sur lequel convergent les forces d'éjection acide de l'estomac. La guérison survient lorsque les sécrétions alcalines sont réintroduites dans la région de l'ulcère et lorsque les forces d'éjection acides sont diffusées ou contrariées.

Dans une observation clinique rapportée par ce même auteur en collaboration avec Graham (*Annals of Surgery*, janvier 1930), le malade avait été opéré pour cholécystite. L'appendice et la vésicule biliaire avaient été enlevés, de multiples pierres extraites du canal biliaire commun et l'on avait fait une cholédochostomie. A la palpation, il n'y avait pas de signe d'ulcus de l'estomac ou du duodénum. Le malade mourut vingt-quatre jours après l'opération d'une hémorragie provoquée par un large ulcère duodénal qui fut découvert à l'autopsie. Un calcul fut découvert qui bouchait la lumière du canal biliaire commun et un calcul pancréatique qui bouchait partiellement le canal pancréatique principal. Dans ce cas, l'ulcère semble dû à l'obstacle mis à la décharge de la bile et du suc pancréatique.

Mc Cann (*Arch. f. Chir.*, octobre 1929) a produit des ulcères expérimentaux par la méthode de Mann. Sur 26 chiens, après la dérivation, l'ulcère se produisait au bout de trois à quatre mois. Les traumatismes du péritoine, la thrombose des vaisseaux ou la cachexie sont également des facteurs essentiels pour la production des lésions. Il ne pense pas que les alcalins jouent dans le cas présent un rôle protecteur spécifique, mais normalement ils ont un rôle de tampon, ils exercent une action de dilution qui met fin à l'activité acido-peptique du suc gastrique.

La muqueuse gastrique possède une immunité naturelle contre l'activité autolytique. De même, la muqueuse duodénale est normalement immunisée pourvu qu'il y ait relation entre l'acidité et les sécrétions neutralisantes présentes dans le duodénum.

Ces mêmes recherches ont été reprises en France avec des résultats semblables. Lœwy (*Soc. de chir.*, 19 février 1930), provoquant une fistule biliaire totale chez 7 chiens, a obtenu la production d'un ulcère duodénal typique dans un cas et dans d'autres des érosions multiples très hémorragiques. Dans ses dernières expériences, l'auteur a dérivé totalement la bile par abouchement du cholédoque dans l'uretère.

De même, Weiss et G. Gurriaran (*Soc. de gastroent.*, 9 décembre 1929), puis Weiss et Hubster (*Arch. franco-belges de chir.*, avril 1930) ont emporté de leurs expérimentations la notion nette que le reflux duodénal joue un rôle important dans la pathogénie de l'ulcère. L'absence des sucs biliaire et pancréatique provoque d'une façon constante l'évolution d'ulcères duodénaux chroniques, identiques morphologiquement et cliniquement à ceux que l'on observe chez l'homme. Ces ulcères ne sont pas dus au fait que le suc gastrique est hyperacide. Une acidité normale, probablement même une hypo-acidité sont capables de les provoquer, à condition que la muqueuse duodénale soit dépourvue de l'enduit physiologique alcalin qui la protège normalement.

Le reflux duodénal de Boldyreff ne leur paraît pas consister en un reflux massif et abondant ; il s'agit probablement d'une régurgitation des sucs duodénaux, ayant simplement pour objet de tapisser la muqueuse d'un enduit protecteur.

Les ulcères se localisent de préférence sur une muqueuse dont la sécrétion normale est alcaline. Leur siège favori est donc sur le duodénum ; l'antre pylorique, la petite courbure et le cardia sont aussi des points de localisation élective, bien que moins fréquents, du processus ulcéreux.

Il est à noter que la déviation de la bile donne une réaction inflammatoire dans le duodénum et l'antre, mais pas d'ulcus. Ils n'ont pas trouvé de méthode pour dériver seulement la sécrétion pancréatique.

Facteurs biliaires et hépatiques dans l'ulcère. — Berg et Jobling (*Arch. of Surgery*, juin 1930) pensent que des altérations dans la fonction du foie et dans la sécrétion de bile peuvent être d'importants facteurs dans l'étiologie de l'ulcère peptique. Quoique des modifications dans le tractus biliaire soient trouvées seulement dans un faible pourcentage de cas, il peut y avoir des troubles fonctionnels que les méthodes actuelles ne permettent pas de mettre en évidence. Les périodes de rémission et d'exacerbation qui caractérisent ces ulcères chroniques peuvent coïncider avec des altérations fonctionnelles intermittentes de l'estomac ou du duodénum en réponse à des modifications dans le système hépatique ou biliaire. L'auteur a pensé que l'opothérapie hépatique serait susceptible de donner des résultats favorables, et jusqu'ici en effet il a obtenu des améliorations rapides.

Hyperbilirubinémie dans l'ulcère. — Sturtevant et Wallace (*Arch. int. med.*, janvier 1929), montrent les différences d'opinions émises pour expliquer l'étiologie de l'ictère latent et réel chez les sujets atteints d'ulcère. Ils ont rassemblé 23 cas d'ulcère duodénal et gastrique dans lesquels l'examen radiologique ou d'autres examens ne révélèrent aucun signe de cholécystite ou de péricholécystite. Le dosage de la bilirubine dans le sérum de ces malades décela dans chaque cas une quantité normale. Les auteurs pensent que la jaunisse chez un ulcéreux est causée par des adhérences péri-duodénales, une inflammation catarrhale ou une complication portant sur le système biliaire. Reiche estime que le taux de la bilirubine n'a aucune signification chez les ulcéreux et ne peut fournir d'élément de diagnostic.

Ulcère duodénal et ictère. — J. Tiprez et H. Warembourg (*Revue méd.-chir. mal. du foie*, juillet 1929) étudient les théories pathogéniques invoquées pour expliquer l'ictère au cours de l'ulcère duodénal. Il faut distinguer les ictères par hépa-

tite, à évolution passagère, accidentelle, et les ictères par obstruetion mécanique, d'installation définitive. Dans le premier groupe, il s'agirait pour les uns d'une hépatite consécutive à une angiocholite ascendante, née à partir du duodénum enflammé. Pour d'autres, l'atteinte hépatique serait d'origine sanguine ; l'ulcère duodénal, en effet, surtout pendant ses périodes d'aetivité, donne lieu à une résorption intense de microorganismes et de toxines qui se déversent dans la circulation porte et infectent secondairement le foie et, en fait, l'ictère coïncide souvent avec une poussée évolutive de l'ulcère. Il se peut que, dans certains cas, l'ictère soit d'ordre un peu différent, sans corrélation directe avec l'ulcère et dû à une poussée infectieuse étrangère, grippale par exemple. Après ce groupe d'ictères explicables par une atteinte de la glande hépatique, il existe une seconde catégorie de faits, revêtant le type d'ictère par obstruction et dus à une sténose du canal cholédoque ou de l'ampoule de Vater, s'expliquant par une rétraction cicatricielle d'un ulcère péripapillaire ou par la formation de brides fibreuses de périduodénite intéressant le tractus biliaire. Rien de plus commun au cours de l'évolution de l'ulcère duodénal, que ces formations fibreuses solidarisant le foie, la vésicule et le duodénum. On a invoqué un autre mode d'apparition de l'ictère duodénal par obstruction mécanique, faisant intervenir des lésions de pancréatite scléreuse chronique. Cliniquement, les ictères par hépatite se distinguent parce qu'ils revêtent l'aspect catarrhal ou fébrile, avec ictère le plus souvent cholurique et accompagné de décoloration des fèces, parfois dissocié, sans rétention de sels biliaires. L'ictère par sténose présente tous les caractères de l'ictère par obstruction : cholurie intense, décoloration des matières, prurit, bradycardie, xanthopsie. Pour le diagnostic différentiel, toutes les ressources de laboratoire seront à utiliser largement.

A la *Société de médecine du Nord* (juillet 1930), J. Tiprez et M[lle] Dumont publient deux nouveaux cas d'ictère dans l'ulcère duodénal.

Ulcères et cholécystites. — L'ictère est évidemment plus fréquent dans la lithiase, encore qu'il puisse manquer dans celle-ci et, comme nous venons de le voir, se rencontrer dans l'ulcère. Les hémorragies occultes fécales ont été quelquefois décelées dans la lithiase biliaire et peuvent manquer dans l'ulcère. Ulcère et cholécystite peuvent donner lieu à des syndromes dyspeptiques très voisins. Aussi ce diagnostic, déjà délicat normalement, peut être rendu particulièrement difficile par la constatation chez un ulcéreux, d'une localisation anormale de la douleur provoquée par la pression : localisation haute, sous-hépatique, au niveau de la zone vésiculaire. Le chimisme gastrique peut être hyperacide ou normal dans l'un et l'autre cas. Les données de la radiologie sont loin d'être toujours positives dans l'ulcère, et l'absence de signes radiologiques directs ne suffit pas à éliminer eelui-ei (Cade et Milhaud, *J. de médecine de Lyon*, 20 août 1930).

De même, A. Gallassi (*Ann. ital. chir.*, 31 décembre 1929), envisageant les relations de l'ulcère avec la cholécystite ou l'appendicite, montre que ce sont des éventualités rares.

La capacité de nivellement. — De tous les travaux récents, il résulte que, dans l'estomac normal, il existe une capacité de nivellement telle que la teneur du suc gastrique en acide ne peut monter au-dessus d'un certain niveau. Pour Mintz (*Arch. mal. app. dig.*, mai 1929), cette capacité de nivellement serait troublée chez les ulcéreux. Au début de l'activité digestive, il n'y aurait pas d'altération du chimisme gastrique. Plusieurs heures après l'ingestion des aliments, quand la majeure partie du contenu gastrique quitte l'estomae, l'acidité du eontenu stomacal commence rapidement à augmenter par suite de l'altération de la fonction de nivellement et alors apparaissent le spasme du pylore et l'aeeès douloureux. L'action ealmante des aliments s'explique par l'abaissement de l'acidité du contenu gastrique à la suite de la combinaison de HCl avec les albumines des substances alimentaires. Dans les cas en apparence paradoxaux où l'administration d'HCl calme les douleurs, l'auteur admet que cette action est due au déclenchement de la fonction de nivellement de l'estomac qu'elle provoque.

Glandes de Brunner et ulcère. — Pescatori (*Arch. ital. chir.*, avril 1930) publie trois observations d'ulcères développés sur la base d'une hyperplasie de glandes de Brunner eetopiques. Il formule l'hypothèse que ces lésions ulcéreuses se développent parce que la glande de Brunner, après un certain temps, se comporte comme un corps étranger de la sous-muqueuse gastrique, qu'ainsi se produit de la fibrose qui donne lieu à une complète fixation locale de la muqueuse gastrique à la tunique musculaire. La muqueuse gastrique correspondante, toujours distendue et détériorée par ee corps étranger, reste exposée à toutes les attaques parce que manque la protection normale de la muqueuse, son glissement sur la musculaire.

Signalons que P. Cogniaux (*Presse médicale*, 4 mai 1929) a montré que dans 95 p. 100 des cas, l'ulcère se produit dans une zone de glandes à mucus nettement alcalines.

Dans l'observation de Wohlwill (*Kl. Woch.*, 12 novembre 1929), l'examen microscopique pratiqué après ablation de l'ulcère montra un pancréas accessoire du volume d'un pois sur lequel s'était formé l'ulcère. Il rappelle que beaucoup d'auteurs pensent que la trypsine peut donner des ulcères tandis que d'autres ne l'admettent pas. L'auteur semble, dans le cas présent, admettre la possibilité d'un ulcère tryptique, mais ne eonclut pas fermement.

Gastrite, infection et ulcère. — Dans un

livre important, Arthur Hurst et J. Stewart (*Humphrey Milford*, Londres, 1929) nous donnent la monographie la plus complète que nous ayons sur l'ulcère de l'estomac et du duodénum. Dans la pathogénie, Hurst fait intervenir tout d'abord un facteur acide et un second facteur important, l'infection : infection générale, infection des amygdales, infection des dents, cette infection agissant moins par elle-même que par les toxines microbiennes. Il attache assez peu d'importance à la gastrite, mais par contre, il indique certaines conditions prédisposantes : la diathèse hypersthénique qui est plus particulièrement en relation avec l'ulcère du duodénum, l'estomac évacuant continuellement dans le duodénum un suc gastrique très acide. L'ulcère gastrique se développerait plutôt dans des estomacs très allongés : ces estomacs trop longs sont comprimés dans différentes attitudes au niveau de la petite courbure, ce qui faciliterait l'apparition d'une lésion à ce niveau. Enfin la compression du duodénum dans sa partie descendante prédispose également à l'ulcère du bulbe. Parmi les facteurs accessoires, Hurst range le tabac, le surmenage, la mauvaise alimentation.

Dans le livre de O. Porges (*Urban et Schwarzenberg*, 1929), l'auteur insiste tout particulièrement sur l'importance étiologique de la gastrite et considère que les troubles nerveux auxquels certains accordent le premier plan ne doivent venir qu'au deuxième rang.

Pour M. Renaud (*Soc. méd. des hôp.*, 18 janvier 1929), l'ulcère de Cruveilhier n'est pas dû à une lésion de la muqueuse avec perte de substance s'étendant peu à peu en largeur et en profondeur pour gagner parfois la séreuse, mais bien à un véritable bloc scléro-inflammatoire, sorte de gastrite interstitielle, occupant toute la paroi gastrique, dissociant les couches musculaires et pouvant s'étendre vers la muqueuse qu'il perfore de dedans en dehors ou vers le péritoine. L'ulcération est le résultat d'une destruction souvent partielle et toujours relativement très limitée de la muqueuse.

Jeanneney (*Arch. mal. app. dig.*, juin 1929 rappelle le rôle de l'infection, soit dans la genèse) soit dans l'évolution des ulcères, et rappelle que Dieulafoy avait bien mis en évidence la grande hémorragie fébrile de l'ulcère simple. J.-Ch. Roux avait fait remarquer que certaines hémorragies ulcéreuses les plus banales ont des caractères spéciaux qui semblent révéler la fluxion inflammatoire qui se produit au niveau de la lésion. D'ailleurs Moutier avait montré qu'on ne peut mettre en doute que les hémorragies ne soient un accident infectieux. Dans l'observation de l'auteur, l'infection générale a été le point de départ du réveil d'un ulcère ancien, latent.

Cette gastrite infectieuse peut être particulièrement intense et il peut y avoir intérêt à se rendre compte de cette intensité. Selon Simchowitz (*Kl. Woch.*, 18 janvier 1930), la quantité de mucus sécrétée au moment du repas d'épreuve constituerait un excellent test. La quantité normale est de 7 à 12 centimètres cubes en trente minutes. Cette sécrétion de mucus est indépendante de la sécrétion acide.

Cette gastrite peut continuer à se développer sans apparition d'ulcère véritable et, selon Wanke (*D. Zeits. f. Chir.*, 1929, n° 28), les résultats opératoires ne sont pas bons dans de tels cas et la proportion des succès ne dépasse pas 50 p. 100. S'il y a ulcère en même temps que la gastrite, la proportion des succès monte à 85 p. 100. C'est pourquoi l'auteur voit l'ulcère comme une localisation du processus inflammatoire dans le sens de la régression et de la guérison. Les insuccès de la chirurgie sont liés à l'existence d'une gastrite du reste de l'estomac.

Pour Büchner (*Kl. Woch.*, 4 janvier 1930), il est erroné de considérer la gastrite comme le phénomène primitif. Il montre que la forme circonscrite de la lésion fait penser à une cause locale (théorie vasculaire de Virchow). Il fait remarquer que le suc gastrique ne peut attaquer la muqueuse vivante et il rappelle la notion de l'infarctus. Contrairement à Konjetzuy qui pense que la gastrite précède l'hyperchlorhydrie, il pense au contraire que la gastrite est la conséquence de l'hyperchlorhydrie, et qu'il n'est nullement nécessaire d'envisager l'infection. L'augmentation de suc gastrique aurait comme conséquence de créer le déséquilibre entre l'acidité gastrique et l'alcalinité duodénale déjà invoquée par Aschoff.

Cette opinion de l'hyperchlorhydrie précédant la gastrite est également celle de Kaufmann (*D. med. Woch.*, 1929, n° 42-43) qui est arrivé à obtenir des lésions de gastrite après irritation intense de la peau et celle de von Bergmann (*Ibid.*, n° 42).

Dans un petit livre récent, L. Aschoff (*Urban et Schwarzenberg, Berlin*, 1929) attache surtout une grosse importance à l'inflammation de certaines régions, déterminée par le suc gastrique. Il admet que l'état de faim peut donner un suc gastrique très actif provoquant l'ulcus. Au point de vue expérimental, lorsque des rats affamés sont soumis à l'action de l'histamine, on produit des ulcères peptiques. Ce serait donc une dysfonction sécrétoire qui donnerait de la gastrite, puis l'ulcère.

Cette théorie est aussi celle de Bürkle de la Camp qui, par le moyen d'injections sous-cutanées d'histamine aux animaux, les injections étant faites à des doses qui ne causent pas de spasme des vaisseaux, ni de contraction musculaire, a produit une augmentation du suc gastrique, avec provocation de lésions stomacales qui passent par toutes les phases, de l'érosion à l'ulcère chronique (*D. Zeits. f. Chir.*, 1929, p. 220).

Rôle du streptocoque. — A l'appui de la théorie streptococcique de l'ulcère gastrique, déjà défendue par Rosenow, Haden, Nickel, Saunders (*Arch. of internal. med.*, mars 1930) montre que, dans presque tous les cas, il a pu isoler des ulcères en activité prélevés chirurgicalement, un streptocoque non hémolytique du type *a* qui se trouvait en culture pure

dans la majorité des cas. Ce streptocoque *a* s'est toujours montré identique dans ses caractères. Ces microbes sont identiques à ceux que l'auteur a pu isoler dans 4 cas d'une affection caractérisée par de petites ulcérations des lèvres, de la langue, de la muqueuse buccale et des amygdales. Le sérum des malades atteints d'ulcère gastrique contient des agglutinines spécifiques vis-à-vis de ces microbes. Bien que les inoculations de streptocoques d'ulcères dans la muqueuse gastrique du chien et dans les veines du lapin n'aient pas donné lieu à des lésions gastriques, ces microbes se sont montrés capables de provoquer des ulcérations chroniques lorsqu'on les injecte dans le derme du lapin. Au point de vue anatomo-pathologique, la région nécrosée située dans le cratère de l'ulcère renferme des streptocoques. L'auteur émet l'hypothèse que ce streptocoque s'introduit chez l'homme par l'intermédiaire du lait de vache. La séro-agglutination obtenue avec le sérum des ulcéreux, si elle est confirmée, doit inciter à chercher la source de l'infection et les moyens de la prévenir, en particulier au moyen d'un vaccin efficace.

Nickel (*Annals of int. med.*, mai 1930) a trouvé un streptocoque analogue à celui de Rosenow dans divers foyers d'infection et dans les tissus enlevés chirurgicalement en cas de duodénite, d'ulcère duodénal ou gastrique. Il a été démontré que ce streptocoque a des exo et des endotoxines qui affectent spécialement la muqueuse de l'estomac et du duodénum. Sur la base de ces faits, il lui semble admissible que ce streptocoque est l'agent causal de ces trois maladies.

Glandes endocrines et ulcères. — Max Lévy et Armingeat (*Soc. de gastro-ent.*, 13 octobre 1930) rappellent le rôle des surrénales dans la pathogénie des ulcères qui avait déjà été mis en lumière par Stewart et Rogoff (*Am. J. of physiology*, 1929, vol. XCI) et qui avait été montré pour la première fois par Latzel en 1913. Sur 5 animaux sur 6, la surrénalectomie en deux temps donna des ulcères dont le nombre varia de 1 à 16. Il s'agissait d'ulcères superficiels n'intéressant pas la *muscularis mucosæ*.

G.-W. Crile (*Southern Surg. Ass.*, décembre 1929) commence par poser en principe que l'hyperacidité et l'hypermotilité sont contrôlées par le système nerveux, la thyroïde et les surrénales qui montrent une action réciproque. La glande thyroïde contrôle la perméabilité des cellules de l'organisme. Les surrénales sont partie intégrante du système nerveux, spécialement pour le sympathique ; en retour, c'est le plus grand activateur de la thyroïde. Il est donc logique d'admettre que l'ulcère gastro-duodénal pourra être modifié par l'excision d'une partie de la thyroïde ou des surrénales, cette excision ayant comme résultat de réduire la stimulation du système nerveux sympathique. Il a donc pratiqué la thyroïpectomie partielle et la surrénalectomie partielle dans 5 cas intraitables ou récidivants et a obtenu la disparition des symptômes.

Dans un autre article, Crile (*N. Y. State J. of med.*, 1er octobre 1930) conclut qu'il peut y avoir intérêt à pratiquer la surrénalectomie unilatérale ou mieux l'énervation bilatérale des surrénales dans certains cas d'hyperthyroïdie ou dans l'ulcère peptique intraitable.

L'ulcère syphilitique de l'estomac. — Pour Thomas Pastoriza (*Thèse Paris*, 1928), l'ulcère de l'estomac relèverait assez souvent d'une infection syphilitique. Il faut y penser chez les anciens spécifiques insuffisamment soignés et chez les malades qui résistent au traitement habituel et bien conduit de l'ulcus. L'auteur décrit l'ulcus syphilitique à forme hémorragique, perforant, sténosant, puis les formes frustes, dissimulées et les ulcérations gastriques liées aux lésions nerveuses de la syphilis. Deux symptômes seraient plus particulièrement caractéristiques de l'origine spécifique de l'ulcère : la tendance hémorragique de la plaie et le caractère nocturne des douleurs. L'anatomie pathologique montre que l'ulcère se forme par la fonte d'une gomme qui se creuse progressivement. Une thérapeutique précoce, surtout par le bismuth, donne des résultats remarquables.

A propos d'une observation de Petit-Dutaillis et Bertrand (*Soc. de gast.-int.*, janvier 1930), cette question de la syphilis gastrique fut mise à l'ordre du jour de la *Société de gastro-entérologie*, 10 mars 1930. Le Noir ne croit pas que les recherches de laboratoire qui ont permis d'établir l'existence d'une forme ulcéreuse de la syphilis gastrique aient apporté quelque argument permettant de résoudre le problème du rôle pathogène de la syphilis dans l'ulcère rond. Il ne pense pas qu'il faille exagérer dans le cas présent la valeur de l'argument thérapeutique quand on sait la facilité avec laquelle guérissent les ulcères ronds ou tout au moins leurs manifestations cliniques habituelles. Suivant l'origine de ses statistiques, Le Noir trouve la syphilis dans 22 à 28 p. 100 des cas d'ulcères, soit en clientèle, soit à l'hôpital. Ce sont des chiffres impressionnants, mais il faut tenir compte de la fréquence générale de la syphilis. Des statistiques personnelles de l'auteur, il résulte que la syphilis se rencontre chez les malades de ville dans la proportion de 18 p. 100 et chez les malades hospitalisés dans la proportion de 15 à 20 p. 100. Il admet donc que la syphilis intervient par un mécanisme quelconque dans la genèse des ulcères de l'estomac et du duodénum pour une proportion relativement faible.

Pour Moutier, il est extrêmement difficile de se rendre compte de la fréquence des lésions gastriques dues au tréponème. Sur 8 000 malades nouveaux, vus en dix ans, soit en clientèle, soit à l'hôpital, l'auteur a rencontré huit cas de syphilis gastrique. Encore convient-il de faire remarquer que, sur ces 8 cas, trois paraissent indubitablement en rapport

avec les désordres anatomiques causés par le tréponème ; les cinq autres paraissent rentrer dans le cadre actuellement admis des lésions syphilitiques sans que cependant les preuves en soient d'une rigueur absolue. La syphilis peut déterminer des accidents de trois ordres : elle construit, elle détruit, elle rétrécit, donnant par conséquent des lésions hypertrophiques, des lésions ulcéreuses, des lésions sténosantes. Tout en admettant qu'il puisse y avoir un ulcère syphilitique de l'estomac, l'auteur dit qu'il n'a jamais eu la bonne fortune de le rencontrer.

Dans l'observation de Libert, il s'agissait d'une sténose ulcéreuse du pylore accompagnée de pseudotabes polynévritique chez un syphilitique ancien.

Puis Leven établit les règles du traitement de la syphilis gastrique. Pour G. Lyon, la syphilis gastrique, considérée sous toutes ses formes, n'en est pas moins une affection rare. Elle demande à être recherchée, mais pousser cette recherche à l'extrême peut être préjudiciable au malade.

A la séance du 2 mai 1930, A. Gutmann pense que les ulcères syphilitiques sont exceptionnels si l'on ne fait entrer en ligne de compte que les ulcères radiographiquement incontestables et les guérisons radiographiquement contrôlées et suivies. Il verse aux débats l'observation d'une malade syphilitique ancienne, présentant un ulcère de la petite courbure. Comme il y avait diminution de la chlorhydrie et comme l'ulcère n'était pas sténosant, le traitement spécifique parut indiqué et provoqua une amélioration des douleurs sans disparition de la niche. Le traitement fut continué pendant trois ans, mais, les caractères radiographiques s'aggravant, on décida l'intervention qui fut acceptée. L'opération permit d'enlever un ulcère calleux en transformation néoplasique.

Soupault (*Soc. de gastr.-ent.*, 13 octobre 1930) conclut que la forme pseudo-tumorale ou la forme sténosante de la syphilis ne se rencontrent que dans 1 p. 100 des cas.

Schlesinger (25 janvier 1930) fait remarquer combien il est difficile de trouver une preuve de relation causale entre l'ulcère et la syphilis. La constatation d'une hyperchlorhydrie plus ou moins forte ne signifie rien, pas plus d'ailleurs que le résultat du traitement. Il faudrait pouvoir faire chaque fois un examen anatomo-pathologique. L.-L. Hill (*Am. J. of syphilis*, avril 1930) a constaté que sur un lot de 228 malades atteints de lésions gastriques nettes, 22, soit 9 p. 100, avaient la syphilis. La proportion est moins forte que chez les pneumoniques (18,6 p. 100) et que chez les blessés par coups de couteau (29,4 p. 100). Il en déduit que la syphilis n'existe pas à l'état de lésion primitive au niveau de l'estomac et que dès lors on risquerait des erreurs en basant le diagnostic sur la seule positivité du Wassermann. Par ailleurs, chez les syphilitiques atteints de lésions gastriques, la syphilis est en cause dans au moins 30 p. 100 des cas et l'auteur conclut à l'importance de l'institution d'un traitement spécifique actif dans tous les cas de désordres gastriques présentant quelques signes de syphilis.

Il nous faut signaler enfin la volumineuse étude de Roman Luria, parue en supplément des *Archiv für Verdauungskrankheiten*, 1929, Bd. 26). Il fait remarquer que les processus gommeux sont en fait beaucoup plus rares dans l'estomac que dans les autres organes et que, dans la pratique, cette localisation a assez peu d'intérêt. Cependant l'inconvénient est de n'y pas penser. Il arrive beaucoup trop souvent qu'après avoir trop tardé à faire le diagnostic véritable, le médecin a affaire non plus à la syphilis stomacale, mais à des lésions métasyphilitiques et par conséquent irréparables par le traitement. Il eût fallu soigner ces malades au moment des premières manifestations de la maladie.

Il serait intéressant de soigner la syphilis stomacale lors de ses premiers signes, et ceux qui se sont occupés de la question savent combien dans les premiers stades de la syphilis sont fréquentes et multiples les altérations fonctionnelles de l'estomac. Ce sont des processus pathologiques très discrets qui localisent l'action du virus syphilitique sur le système nerveux végétatif, sur le vague, sur le sympathique, les ganglions et les plexus. Ce sont des examens minutieux (radiologie, gastroscopie, appréciation de la sécrétion et de la motilité) qui seuls peuvent nous renseigner à cette période. Les modifications sécrétoires et la gastrite qui en résulte peuvent être le premier pas vers la constitution d'un ulcère ou d'un carcinome. L'auteur a prouvé que sous l'influence du traitement spécifique entrepris à cette période pré-ulcéreuse, la sécrétion gastrique troublée par la syphilis revient à la normale.

Il est un troisième ordre de faits qui montre les relations de la syphilis avec les altérations stomacales. Ce sont les neuro-syphilis. Les radiculites syphilitiques du tabes ou de la syphilis cérébro-spinale peuvent donner une symptomatologie pseudo-ulcéreuse, peuvent constituer le signal d'alarme de ces affections, mais aussi peuvent déterminer des lésions stomacales. L'auteur conclut donc qu'il faut penser à la syphilis, non pas quand elle a fait des lésions irréparables, mais lors des premiers stades de la maladie.

Troubles circulatoires et ulcères. — On peut rapprocher des faits précédents ceux qui ont été décrits par Dumas, Bernay et Boucomont (*Soc. méd. des hôp., Lyon*, 4 février 1930). Ils ont publié deux observations de mort brusque par hémorragies abondantes conditionnées par des ulcérations gastriques survenues chez des aortiques. Ces deux cas leur paraissent devoir servir à l'étude de la syphilis gastrique. Ils estiment que l'absence de signes de syphilis nerveuse doit faire penser que la pathogénie de ces lésions peut s'expliquer par l'aortite dont étaient atteints ces malades et par des troubles circulatoires plus que par une origine nerveuse. Ils insistent sur certaines particularités cliniques, indo-

lence, multiplicité. La tendance aux hémorragies était dans ces observations le seul signe vraiment caractéristique.

Par contre, Landau et Glass (*Arch. mal. app. dig.*, octobre 1929), étudiant les troubles du système végétatif chez les ulcéreux, montrent la très grande fréquence de l'hypotension artérielle. Les recherches récentes montrent qu'il faut admettre que, souvent, les états hypotensifs ont leur cause dominante dans le trouble de l'équilibre du système végétatif. Or, cet élément vasculaire serait lui-même un élément indispensable dans la pathogénie de l'ulcère. Il en résulterait une chute de tension dans les artères de l'estomac, une ischémie constante, une nutrition insuffisante de la paroi gastrique, qui favorise ainsi l'évolution ultérieure de l'ulcus. Cette production de lésions locales par une cause générale s'explique par l'insuffisance des anastomoses vasculaires dans la région de la petite courbure et du pylore, l'adhérence de la musculeuse à la muqueuse en cet endroit, la richesse en réseaux nerveux, l'étroitesse physiologique et l'excitation perpétuelle de la région par le passage du chyme alimentaire.

Cependant, Hartmann, E. Brown et L. Petrich (*Arch. int. med.*, décembre 1929) n'ont pas constaté que, dans l'ulcère, la pression soit particulièrement basse. La différence n'est pas significative par comparaison avec les autres affections gastriques.

Vagotonie et ulcère. — Danielopolu, Simici et Dimitriu (*Arch. f. Verd.*, avril 1929) montrent qu'à première vue, les symptômes de l'ulcère parlent en faveur d'une vagotonie (hyperacidité et hypermotricité). Ils soutiennent qu'il n'y a rien d'autre qu'une hypertonie locale et qu'il n'y a pas de preuve incontestable pour l'hypothèse d'une vagotonie générale, qu'il ne leur a été possible, ni de confirmer, ni d'écarter totalement. Ils sont partisans de l'explication du facteur local qui peut être une embolie, une artérite, une lésion infectieuse, une diminution de la circulation. Il en résulte une petite ulcération qui provoque une irritation locale et ainsi, soit directement, soit par action réflexe, se constituent l'hypersécrétion locale et l'hypermotilité. Ces manifestations agrandissent la lésion et exagèrent le réflexe, d'où production d'un cercle vicieux continu.

Hypersécrétion et ulcère. — Classiquement, on a un peu l'impression que l'hyperchlorhydrie et l'hypersécrétion sont les symptômes caractéristiques de l'ulcère.

Il est plus. Comme nous venons de le voir, certains auteurs expliquent la production de l'ulcère par l'hyperchlorhydrie et considèrent cette augmentation de sécrétion comme la cause de certains symptômes et en particulier de la douleur.

Cheney (*J. Am. med. Ass.*, 28 décembre 1929) constate en effet la fréquence des hautes acidités, que l'on rencontre dans 96,4 p. 100 des cas d'ulcère peptique de l'estomac et conclut à l'importance de ce signe pour le diagnostic.

Peco (*Semana medica*, 30 janvier 1930) confirme la grande valeur de la gastro-succorrhée dans le diagnostic de l'ulcère pylorique et juxta-pylorique et mentionne que dans 18 cas, accompagnés 17 fois de gastrite chronique, ce symptôme existait.

Pour Miller, Penderglass et Andrews, on trouve une acidité élevée aussi bien dans l'ulcère gastrique que dans l'ulcère duodénal, mais on peut rencontrer une pareille acidité chez des sujets indemnes de tout ulcère.

Au contraire, dans la statistique d'Obernieder-mayr et Stanke (*D. Zeits. f. Chir.*, février 1929), l'acidité normale se trouve dans 31,9 p. 100 des cas, l'acide libre normal dans 30,8 p. 100. On note une augmentation de l'acidité totale dans 18 p. 100 des ulcères, une augmentation de l'acidité libre dans 16,9 p. 100. La diminution de l'acide chlorhydrique est observée dans 14,3 p. 100 et enfin on trouve de l'acide lactique dans 3,9 p. 100.

Emery et Monroe (*Arch. of int. med.*, juin 1929), analysant 556 cas d'ulcère chronique, montrent que l'hyperacidité existe dans 50 p. 100 des cas. Il n'y eut qu'un cas avec anachlorhydrie.

Dans une discussion à la *Royal Society of medicine* (26 mars 1929), Patterson fit remarquer que, dans l'ulcère duodénal, on remarque surtout une tendance aux courbes de superacidité, tandis que dans l'ulcère gastrique, la courbe était normale excepté lorsque l'ulcère siège dans la région pylorique.

Venables et Turner ont confirmé ces constatations. Cependant, dans l'ulcère duodénal, ils ont trouvé parfois des cas avec chlorhydrie normale. Dans l'ulcère gastrique, il n'existe pas de courbe caractéristique.

Après traitement médical satisfaisant sur 27 ulcères duodénaux, 22 montrèrent une différence dans la chlorhydrie, cette différence se traduisant d'ailleurs par une augmentation de l'acidité.

Même incertitude au sujet de la cause de la douleur. Pour vérifier la théorie de Palmer qui considère l'acide chlorhydrique comme cause de la douleur et même comme un test de l'ulcère, Hardy (*Lancet*, 6 avril 1929) a fait des recherches chez 228 malades et en conclut que la douleur intervient indépendamment de l'acidité. Si les alcalins font disparaître la douleur, ce n'est pas par un processus de neutralisation, puisque le résultat obtenu est aussi prompt, pour les cas dans lesquels l'acidité est basse et même pour les carcinomes avec acidité libre absente.

De même, Kinsella (*Lancet*, 1er juin 1929) estime que la douleur ne peut s'expliquer par les variations de la chlorhydrie, mais uniquement par la réaction inflammatoire locale et la tension des tissus.

Donald Macleod (*Lancet*, 28 décembre 1929) fait remarquer combien il est paradoxal que, dans l'ulcère duodénal, il n'y ait pas de douleur quand l'estomac est plein, lorsque passent des aliments au contact de l'ulcère, tandis que la douleur est à son

maximum lorsque l'estomac est presque entièrement vide. Il explique cette douleur par les gaz provenant de l'estomac après le repas qui distendent la première portion. Il a vérifié cette hypothèse en introduisant une sonde d'Einhorn dans la première portion et en montrant que, par insufflation, il se produit une douleur analogue à celle dont se plaignent habituellement les malades.

Ulcère et pH sanguin. — Nous avons vu dans une précédente revue générale que Balint explique l'ulcère et les douleurs qu'il provoque par une hyperacidité sanguine, dont il trouve la preuve dans la difficulté d'alcaliniser l'urine de ces malades, malgré l'administration de fortes doses de bicarbonate ou d'alcalins.

Cette conception originale a fait l'objet de nombreuses recherches qui ne semblent pas la confirmer. Glaessner et Wittgenstein (*Arch. f. Verd.*, 1929, n° 46) n'ont pas obtenu de résultats conformes à la théorie de Balint et pensent que le temps nécessaire pour alcaliniser les urines n'est nullement caractéristique de l'ulcère.

Anfanger (*Deuts. med. Woch.*, 16 mai 1930) a fait cette recherche d'alcalinisation chez 26 personnes, 14 avec ulcus et 12 sans désordres gastriques. Le *p*H de l'urine fut déterminé pendant toute la durée de l'expérience. Chez les personnes bien portantes, l'alcalinisation urinaire fut obtenue en trois à huit jours. Chez 5 ulcéreux, il y eut un retard notable et dix jours furent nécessaires pour obtenir ce résultat. Cependant, chez les 9 autres ulcéreux, l'alcalinisation se produisit dans les délais normaux. Il conclut donc que le *p*H de l'urine après administration d'alcalin n'a pas de signification diagnostique.

Westra (*Kl. Woch.*, 24 septembre 1929) trouve une augmentation de l'acidité des tissus chez certaines personnes, mais non chez toutes. Il trouve que le phénomène de Balint peut être expliqué par la vagotonie des ulcéreux.

H. Strauss (*Arch. f. Verd.*, octobre 1929) montre l'intérêt de la théorie de Balint que malheureusement ses recherches ne semblent pas confirmer. Pour Popper (*Arch. f. Verd.*, octobre 1930), le phénomène décrit par Balint de l'alcalinisation incomplète de l'urine après introduction intraveineuse d'alcalins ne paraît être en relation ni avec la maladie ulcéreuse, ni avec l'acidité du suc gastrique. La tendance du *p*H sanguin vers l'acidité n'est pas caractéristique de la maladie ulcéreuse. Cependant, dans l'ulcère, on trouve une tendance sanguine à l'acidité plus fréquemment que dans les autres cas. Ce pourrait être la conséquence d'une alimentation insuffisante. On ne peut découvrir une relation nette entre les valeurs du *p*H sanguin et l'acidité stomacale.

Kelling (*Arch. f. Verd.*, 1929) accorde une certaine importance à l'acidité des tissus dans la pathogénie de l'ulcère, mais ne la considère pas comme la seule cause. Il existe en effet de nombreux facteurs : éraillures, infection, gastrite, influence nerveuse. En outre, il faut faire intervenir l'acidité, les pressions vasculaires, les conditions de statique et de motricité, les dispositions constitutionnelles, le taux de la cholestérine du sang.

Anaphylaxie et ulcère gastrique. — D. Vallone (*Arch. ital. chir.*, février 1930) emploie comme antigène expérimental le sérum de cheval. Au début, il se servait d'un sérum commercial, plus tard il employa un sérum fraîchement préparé. Les chiens étaient sensibilisés moins aisément et cependant les phénomènes de choc étaient plus graves. Chez le lapin, il observait fréquemment la mort par cachexie. Avec du sérum frais d'animal irradié, les symptômes étaient plus marqués et les lésions d'estomac étaient plus nettes. Les lésions produites dans les parois gastriques des animaux sensibilisés guérissent plus lentement que celles des animaux contrôlés. Cependant, à l'encontre des affirmations de Demel, l'auteur n'arriva pas à obtenir des ulcérations de l'estomac sur le siège des lésions artificiellement maintenues chez les animaux.

Tuberculose et ulcère. — Starlinger (*Mitt. Grenzg. Med. u. Chir.*, 1929, n° 41), analysant 320 observations d'ulcère, établit une relation entre la phtisie et l'ulcère dans 21,7 p. 100 des cas. Il faut donc examiner soigneusement les malades à ce point de vue, puisqu'en cas de tuberculose l'intervention est contre-indiquée, son résultat étant d'ailleurs problématique.

Alimentation. — Fauley et Ivy (*Arch. of int. med.*, septembre 1930) ont provoqué chez le lapin des ulcères simples par excision et ont remarqué que cet ulcère guérit spontanément en trente jours, quel que soit le régime. Si l'on fait une suture de soie à la base, la guérison est obtenue par un régime d'aliments divisés et cuits, mais l'ulcère devient chronique par un régime d'aliments grossiers.

Pour Willard J. Stones (*J. Am. med. Ass.*, 6 septembre 1930), le régime ordinaire (viande, œufs, céréales) donne des résidus acides qui sont neutralisés si l'on introduit des quantités modérées de lait, pommes de terre, légumes et fruits. Cependant il incrimine surtout le sucre, dont l'augmentation de consommation ferait comprendre l'augmentation de l'ulcère. La décomposition bactérienne des sucres peut se faire durant le processus de digestion des protéines, surtout si le temps d'évacuation est prolongé. Les produits de décomposition sont des acides diffusibles tels que l'acide lactique, acétique, butyrique, propionique, valérique. Ces produits de caractères irritants peuvent donner lieu à une hypersécrétion d'HCl et à un ulcère. L'intolérance des malades atteints d'ulcère pour le sucre est d'ailleurs bien connue.

Les niches de la première portion du duodénum et leurs rapports avec l'ulcus duodénal. — Th. Fahr (*Mit. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir.*, 1929, p. 228) montre qu'au niveau de la première portion du duodénum, il peut exister entre les plis de la muqueuse des points faibles pouvant devenir des niches. L'examen radiologique ne permet pas de distinguer niche, ulcère et diverticule qui donnent des images analogues. Les niches produites aux points faibles de la muqueuse doivent être distinguées des diverticules de pulsion post-ulcéreuse de Hart, développés à côté d'une cicatrice d'ulcère et dont le mécanisme est d'ailleurs comparable. Les niches ne donnent pas de signes cliniques; cependant la constatation radiographique d'une niche ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit de cette lésion puisqu'il y a des ulcus duodénaux latents, spécialement chez les sujets âgés. Le diverticule congénital du duodénum, lui, siège généralement beaucoup plus bas, près de l'ampoule de Vater, et son orifice n'a pas de bords surélevés. L'auteur conclut qu'un spasme de la musculaire muqueuse hypertrophiée au niveau de ces niches produites par pulsion peut, en comprimant les vaisseaux, amener des troubles trophiques prémonitoires de l'ulcus duodénal. On s'explique ainsi qu'ulcus et niche aient la même localisation et surviennent au même âge.

Signalons à ce sujet l'intéressante observation de Vandamme (*Soc. belge de gastr.-ent.*, 7 juin 1930).

Zukschwerdt (*Kl. Woch.*, 18 juin 1929), à propos de deux cas de coïncidence de diverticule duodénal et d'ulcère gastrique, montre que le diverticule est une cause de sécrétion par la stagnation de son contenu, et qu'il crée ainsi une prédisposition à l'ulcus.

Autres causes. — Le Noir (*Académie de méd.*, 9 avril 1929) montre que l'ulcère est moins fréquent chez la femme que chez l'homme. Cette moindre fréquence chez la femme s'explique par la disparition du corset et la disparition de la chlorose. Chez l'homme, la plus grande fréquence semble attribuable aux excès d'alimentation carnée, à l'alcool et au tabac.

Traitement médical de l'ulcère.

Partisans de la gastro-entérostomie et partisans de la gastrectomie dans la thérapeutique de l'ulcère discutent longuement les avantages et les inconvénients de leurs méthodes respectives. Cependant il faut avouer que la gastrectomie jouit d'une faveur croissante qui, pour Delore et Monnier (*Presse médicale*, 31 janvier 1931), ne s'explique que par les insuccès de la gastro-entérostomie. Cependant la gastrectomie a une réputation de gravité beaucoup plus grande et, même entre des mains qualifiées, la mortalité post-opératoire est encore de 6 p. 100 environ.

C'est pourquoi il y a, depuis quelques années, une tendance assez nette à préconiser tout au moins un traitement médical d'essai.

Il est certain que les interventionnistes reprochent au traitement médical d'être variable d'un auteur à l'autre, et c'est ainsi que Schur (*W. Kl. Woch.*, 1er mai 1930) peut envisager successivement le traitement diététique, le régime de Lenbe, la cure de Sippy, la protéinothérapie, la radiothérapie, etc., et affirmer qu'en présence des résultats douteux de ces thérapeutiques disparates, il préfère la certitude de l'intervention chirurgicale.

Cependant cette soi-disant certitude de l'intervention chirurgicale est discutable, et tous les malades sont loin d'être guéris par l'acte opératoire.

Pour se rendre compte des résultats du traitement, Bahn et Ruschen (*Arch. f. Verd.*, 1929, n° 45) ont envoyé un questionnaire à 421 hommes et 459 femmes traités à la clinique de Rostock de 1914 à 1921. 101 de ces malades avaient été traités chirurgicalement. Deux tiers des malades traités médicalement peuvent être considérés comme guéris. Le pourcentage est le même pour les opérés. C'est pourquoi les auteurs concluent en faveur du traitement conservateur, tandis que l'intervention doit être réservée à certaines indications.

D'après Hurst et M. Stewart (*Oxford University Press*, 1929), l'opération n'est indiquée que dans les cas véritablement rares dans lesquels on se demande si l'ulcère ne devient pas malin, lorsqu'il ne guérit pas par le traitement médical, lorsqu'il se produit une rechute en dépit d'une surveillance attentive et de la suppression de toute source d'infection, s'il y a obstruction pylorique, rigidité permanente, et surtout s'il y a perforation. Les auteurs considèrent que l'hémorragie constitue rarement une indication d'intervention.

Lahey (*J. Am. med. Ass.*, 2 août 1930) constate qu'actuellement le diagnostic d'ulcère n'aboutit pas fatalement à une indication chirurgicale. Un client atteint d'ulcère gastro-duodénal ne doit pas par principe être passé au chirurgien comme s'il avait une lithiase biliaire, une appendicite, une hernie ou une tumeur opérable. Il doit venir à la chirurgie comme résultat de la faillite du traitement médical prolongé ou à cause de l'existence de certaines indications chirurgicales (perforation, hémorragies, obstruction pylorique, soupçon de dégénérescence maligne). Il conclut donc à la nécessité d'une collaboration médico-chirurgicale étroite.

D'après Friedmann (*M. med. Woch.*, 1929, p. 951), la perforation, la sténose pylorique, les ulcères profonds, l'absence d'amélioration par le traitement médical sont des indications opératoires précises. Il est plus difficile de prendre une décision devant l'hémorragie. Dans les ulcères saignants, les cas de mort sont aussi nombreux par le traitement chirurgical et par l'abstention. Cependant, s'il y a une hémorragie forte ou des hémorragies à répétition, mieux vaut opérer.

Dangers de cancérisation. — Un des gros arguments employés par les chirurgiens pour préconiser l'intervention presque systématique est le danger de

cancérisation de l'ulcère ou de la cicatrice d'ulcère. Ils insistent sur la difficulté et parfois la quasi-impossibilité de faire le diagnostic entre l'ulcère et certains néoplasmes au début. Notons cependant que ces arguments d'ordre opératoire ne sont opposables au traitement médical que si le chirurgien pratique systématiquement l'ablation de l'ulcère par excision ou gastrectomie plus ou moins étendue.

Friedmann (*Münch. med. Woch.*, 7 juin 1929), répondant à un article de Otten qui préconise le traitement médical dans tous les cas, sauf la perforation ou l'occlusion du pylore, recommande le traitement chirurgical dès que le traitement médical ne donne plus d'amélioration et insiste sur la fréquence du développement du cancer sur l'ulcère. A ce sujet, il publie trois observations dans lesquelles faisant une intervention pour ulcère, l'examen histologique montra qu'il s'agissait d'un cancer. Donc, dès que le traitement médical ne donne pas le résultat désiré, il faut préconiser une laparatomie exploratrice.

Dans l'observation de Del Valle et Brachetto-Brian (*Semana medica*, 10 janvier 1929), la gastrectomie pratiquée pour ulcère montra l'existence d'un cancer gastrique. C'est pourquoi les auteurs concluent en faveur de l'intervention, cette intervention étant la gastrectomie.

Pour Wellebrock (*Arch. of Pathology*, novembre 1929), tous les ulcères gastriques calleux sont suspects de carcinomatose et doivent être traités comme tels avant comme après l'intervention. Le diagnostic ne peut être fait, ni par la clinique, ni par la radiologie, et l'usage du microscope est le seul moyen de distinguer l'ulcère gastrique du cancer primitif.

Dans leur livre déjà cité, Hurst et Stewart écrivent qu'un ulcère gastrique chronique est le précurseur d'un cancer dans 6 p. 100 des cas.

De même, Keilty (*Un. St. Vet. bur. M. Bull.*, août 1929) cite une observation de carcinome développé sur un vieil ulcère.

E.-H. Kettle (*Lancet*, 15 mars 1930) trouve que ce que l'on a écrit sur l'incidence du cancer dans l'ulcère est exagéré. Tandis que l'on enseigne à la Mayo Clinic que dans 71 p. 100 des cas d'ulcère gastrique, on trouve une transformation maligne, dans le livre d'Ewing, cette proportion tombe à 2 ou 3 p. 100.

Au niveau du duodénum, la cancérisation est rarissime, puisque Deaver a trouvé 50 exemples de cancer du duodénum sur 151 201 cas, et encore il semble que, dans ce nombre, il n'y en avait pas plus de 30 qui semblaient avoir succédé à un ulcère.

Shelton Horsley montre également les variations extrêmes des statistiques qui s'élèvent à plus de 60 p. 100 pour Mac Carty, tombent déjà à 30 p. 100 pour Eiselsberg, 26 p. 100 pour Finsterer et 2 p. 100 pour d'autres auteurs. Il est d'ailleurs incontestable que pratiquement l'ulcère du duodénum ne donne pas de cancer. Cependant cela ne doit pas constituer un argument contre la cancérisation de l'ulcère stomacal. Il publie l'observation d'un malade opéré pour ulcus et à l'examen histologique duquel on découvrit deux acini cancéreux.

Pour Bull (*Norsk Magasin for Laegevidenskapen*, juillet 1929), la cancérisation d'un ulcère est une éventualité rare qui ne survient que dans 1 à 2 p. 100 des cas.

Sara Jordan (*J. Am. med. Ass.*, 23 novembre 1929) semble avoir donné la note la plus juste. La fréquence du carcinome gastrique, son évolution insidieuse et les résultats généralement peu satisfaisants de la chirurgie (sauf pour les interventions précoces) sont probablement les causes pour lesquelles on affirme que toutes les lésions gastriques doivent être traitées chirurgicalement à cause de la crainte de transformation maligne. Dans les dernières années, on a pu noter une considérable réaction contre cette manière de voir. Il est au point de vue stomacal des affections franchement malignes dont la proportion est de 50 p. 100. A côté, on trouve les ulcères francs et enfin les cas douteux. Avant de les opérer, l'auteur pense qu'il faut essayer pendant quelques jours l'influence du traitement de l'ulcère. Elle conclut que tous les ulcères gastriques ne doivent pas être considérés comme malins ou susceptibles de le devenir. On est en droit de considérer comme guéris les ulcères qui montrent une complète disparition de leurs symptômes radiologiques et cliniques. Certains ulcères francs sont calleux ou de type pénétrant, et, quoiqu'ils puissent être partiellement guéris avec disparition des symptômes cliniques, on peut encore à un examen clinique soigneux trouver de petites lésions. Il est donc préférable de les réséquer parce qu'ils sont une cause d'irritation chronique dans un organe susceptible de dégénérescence maligne et aussi parce qu'il peut y avoir retour des symptômes et recrudescence des cratères ulcéreux. L'intervention pratiquée doit d'ailleurs toujours consister dans la résection.

Dans la discussion qui suivit cette communication, Lahey déclara qu'au début, le traitement de l'ulcère est exclusivement le traitement médical, auquel il croit parce qu'il a constaté la facilité de la guérison.

Eusterman traite par le traitement chirurgical 50 p. 100 de ses ulcères duodénaux et 75 p. 100 des ulcères stomacaux, les autres étant soumis au traitement médical. Il pense que l'ulcère de l'estomac est souvent carcinomateux et que c'est prendre une grosse responsabilité de ne pas opérer.

Durée du traitement médical. — Emery et Monroe (*Arch. int. med.*, juin 1929) font remarquer que l'ulcère peptique est véritablement un désordre chronique et qu'il existe des rémissions spontanées dont l'importance est souvent mal connue. Ils pensent donc que des périodes d'observation de moins de cinq ans sont de peu de valeur. Il faut se rappeler qu'un malade atteint d'ulcère est notoirement d'hu-

meur vagabonde, qu'il va d'un médecin à l'autre dans la recherche d'un résultat. Lorsqu'un malade ne revient pas chez le médecin, il ne faut pas le considérer comme guéri. C'est pourquoi Emery et Monroe pensent qu'en pratique, les traitements sont uniquement palliatifs et que la guérison complète est probablement rare.

Ce terme de cinq à six ans pour affirmer une guérison se retrouve également dans l'article d'Alvarez (*Am. J. med. sc.*, décembre 1929) sur les rapports des assurances avec l'ulcère peptique. L'auteur fait remarquer qu'il faut distinguer au point de vue pronostic, l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal. L'ulcéreux gastrique court de plus grands risques, non seulement au point de vue opératoire, mais surtout au point de vue de la possibilité de cancer. En conséquence, les personnes de plus de quarante ans qui ont fait récemment des troubles digestifs sont particulièrement indésirables. Celles qui ont eu un ulcère du duodénum peuvent être acceptées comme risque taré lorsque, après un traitement médical ou chirurgical, les symptômes ont été absents depuis six ans.

Cure de Sippy. — Le traitement préconisé par Sippy connaît actuellement une très grande faveur et plus particulièrement aux États-Unis, en Angleterre et en Allemagne.

Wirssaladse (*Arch. f. Verd.*, octobre 1930) dit qu'il est possible d'obtenir la guérison objective clinique de la plupart des cas d'ulcère rond par le traitement conservateur et de voir ces résultats confirmés par l'examen radiologique et gastroscopique. Le traitement chirurgical doit être réservé à certaines indications.

Salm (*D. Arch. f. kl. Med.*, octobre 1929) se base sur la conception de Balint et pose en fait que, dans les ulcères de l'estomac et du duodénum, la réaction alcaline de l'urine apparaît plus tardivement que dans les autres cas. Il serait démontré pour l'auteur que les douleurs du porteur d'ulcus diminueraient d'autant plus que la réaction acide de l'urine se rapprocherait de la limite alcaline. Ces douleurs disparaissent complètement après alcalinisation, alors que le suc gastrique possède encore comme auparavant son hyperacidité. Ainsi l'alcalinothérapie se trouverait confirmée sur des bases scientifiques, et c'est pourquoi l'auteur conclut qu'il faut préconiser la cure de Sippy, l'association alcalins-papavérine et tout régime pouvant fournir des alcalins en abondance à l'organisme.

Salm (*D. Arch. kl. Med.*, 1928, p. 152) se base lui aussi sur la théorie de Balint pour préconiser l'alcalinothérapie. Il montre qu'après administration d'alcalins, l'alcalinisation des urines est obtenue plus tard, quoique l'administration de ces produits ne modifie pas l'acidité gastrique. Le retard de l'alcalinisation des urines se remarque d'ailleurs tout aussi bien dans les cas d'ulcère avec acidité non augmentée.

Morton (*Brit. med. J.*, 8 juin 1929) publie l'observation d'un malade qui présentait des troubles dyspeptiques depuis plus d'un an et dont la radiographie montrait un large ulcère de la petite courbure. Sous l'influence du régime alimentaire associé au traitement de Sippy, il y eut une amélioration rapide. Les douleurs disparurent au bout de trois jours, mais il resta une persistance de la sensibilité objective pendant trois semaines. Un mois plus tard, la petite courbure avait son contour normal. Outre la disparition totale de la douleur spontanée ou provoquée, on notait une nette augmentation de poids. Le régime normal put être repris sans incident.

Ralph Brown (*J. Am. med. Ass.*, 18 octobre 1930) a repris la statistique des malades traités par la méthode de Sippy jusqu'en 1927 au Presbyterian Hospital. Cette statistique porte sur 1 224 cas. Sur les 1130 cas traités médicalement, 49,5 p. 100 peuvent être considérés comme guéris et 16,7 p. 100 sont considérablement améliorés, ce qui donne une proportion totale de 66 p. 100 de bons résultats médicaux. Il faut ajouter 18 p. 100 d'améliorations modérées. Il y eut échec dans 20 p. 100.

A propos de cette communication, Eusterman donna sa statistique personnelle qui, quoique un peu inférieure, est très satisfaisante.

Gill Richards fit remarquer que tandis qu'à Salt Lake Clinic, en 1917, 75 p. 100 des ulcères étaient opérés, cette proportion tomba en 1926 à 30 p. 100, et de 1926 à 1930, seulement 12 p. 100 des malades atteints d'ulcère duodénal furent envoyés au chirurgien.

Dangers d'alcalose par la cure de Sippy. — Léon Bloch et A.-M. Serby (*J. of Am. med. Ass.*, 12 janvier 1929) montrent que la méthode de Sippy n'est pas universellement acceptée, parce que beaucoup d'investigateurs sont loin d'être convaincus que les symptômes de l'ulcère peptique soient provoqués par l'action corrosive de l'acide chlorhydrique, mais aussi parce qu'ils pensent que l'usage des alcalins à dose neutralisante n'est pas exempte de tout danger. Hardt et Rivers, Gatewood, Kast, etc., ont décrit des symptômes qu'ils attribuent à l'abus d'alcalins et qu'ils groupent sous les noms d'alcalose et de néphrite toxique. L'augmentation des bicarbonates et l'élévation du taux de l'azote non protéique dans le sang constitueraient les tests de cette action toxique de l'excès d'alcalins. Koehler (*J. biol. Chem.*, mars 1927) a montré qu'une alcalose sanguine avec *p*H de 7,5 à 7,55 peut être maintenue pendant plusieurs semaines par l'administration de bicarbonate ou de citrate de soude.

De leur étude basée sur 60 cas, Bloch et Serby concluent que chez la plupart des ulcéreux, les alcalins ne semblent pas absolument nécessaires au traitement, à condition que le client reste au lit et reçoive des repas fréquents et non irritants. On pourra donner des alcalins occasionnellement pour certains symptômes. Ce sont les vieux cas presque indolores ou ceux avec pylorospasme et sécrétion continue qui réagissent le mieux au traitement par les alcalins, et

les auteurs se demandent si, précisément dans les cas qui ont une tendance continuelle à la rechute, il ne serait pas préférable de recourir à l'intervention chirurgicale. Les accidents d'alcalose sont cependant assez rares.

Dans la discussion consécutive, Sidney Portis insista sur la nécessité de rechercher la réserve alcaline tous les cinq à six jours chez les malades soumis à la thérapeutique alcaline, ce traitement devant cesser dès qu'il existe des chiffres montrant le début d'une alcalose non compensée. Rivers emploie des doses de 4 à 16 fois plus petites que celles préconisées par Sippy et dit avoir observé à diverses reprises des accidents d'intoxication par les alcalins chez des malades prenant du bicarbonate de soude sans contrôle médical. P. Abbott a vu des cas d'alcalose avec le carbonate de calcium. Il a cessé l'usage du bicarbonate de soude à cause du danger d'alcalose et de coliques urétérales. Il préfère dans certains cas le phosphate de calcium tribasique, mais pense néanmoins qu'il est important de neutraliser l'acide chlorhydrique et, par là, l'action de la pepsine. Andresen n'a plus employé d'alcalins depuis dix à douze ans et le régime lui a toujours suffi à réduire la sécrétion gastrique. Gatewood a vu la mort résulter d'un excès d'alcalins chez un ulcéreux.

Cependant dans son livre (*Modern Views on Digestion*, Constable and Co, 1928), Hugh Mac Lean est enthousiaste des résultats de la cure de Sippy et décrit l'alcalose comme une complication extrêmement rare. Cependant il décrit de façon très complète la symptomatologie de l'alcalose et en envisage le traitement.

Bloch (*J. Am. med. Ass.*, 12 janvier 1929) insiste sur ce fait que l'on peut se passer habituellement des alcalins dans le traitement de l'ulcère. Il suffit de mettre le malade au lit et de le soumettre à un régime sévère. Si des crises douloureuses surviennent malgré le régime et le repos, les alcalins peuvent être employés. Dans les cas qui s'accompagnent de sécrétion continue et de pylorospasme, les alcalins sont tout particulièrement efficaces. D'ailleurs, dans ces derniers cas qui sont plus particulièrement sujets à récidives, il semble bien que l'intervention chirurgicale ne soit pas le meilleur mode de traitement.

Palmer (*Arch. of int. med.*, août 1930) a voulu se rendre compte de l'importance de l'acide chrlorhydrique dans les résultats thérapeutiques obtenus. Ses malades ont été divisés en deux groupes. Dans l'un, groupe alcalin, tous les efforts ont tendu à neutraliser l'acide libre pendant toute la période digestive. Dans l'autre groupe, groupe acide ou encore appelé bouillon de bœuf, cet aliment était donné toutes les heures et l'on s'efforçait de stimuler l'acidité pour la maintenir aussi haute que possible. En examinant les deux groupes, on s'aperçoit que les deux tiers des malades du groupe 2 furent très rapidement délivrés de leurs douleurs. Cependant, les résultats furent meilleurs dans le groupe 1 et il semble que la neutralisation de l'acide chlorhydrique favorise la guérison.

Au contraire, Fischl (*Münch. med. Woch.*, 11 octobre 1929) considère qu'un ulcère ne peut exister sans suc gastrique acide. Il croit que le traitement chirurgical a des indications de plus en plus limitées et qu'il doit être réservé aux sténoses sévères, aux perforations et aux hémorragies continuelles.

C'est ainsi qu'il apporte cinq cas d'ulcères d'estomac chez des malades âgés de plus de soixante ans. L'un avait eu une sévère hémorragie, les autres des hémorragies répétées et cependant il n'y eut pas de décès. Ces cinq malades furent suivis entre quinze et vingt-cinq ans, et traités par l'alcalinothérapie associée au régime de Leube ou de Lenhartz. Dans un cas, la protéinothérapie fut associée. Trois de ces malades sont encore vivants : les deux autres sont morts de cancer du larynx et d'insuffisance cardiaque.

Cette nécessité de lutter contre l'acidité est confirmée par Hartman (*California et W. med.* janvier 1930) qui pense que l'ulcère est dû à des facteurs multiples et que l'on doit admettre des influences nerveuses, des influences traumatiques, l'existence de foyers occultes d'infection, mais il affirme que l'activité d'un ulcère semble dépendre de la quantité d'acide chlorhydrique. Un ulcère actif ne peut coexister avec une anacidité. Le régime doit être exempt de tout facteur irritant, mécanique, chimique ou thermique. Il faut modifier les facteurs étiologiques, continuer les médications pendant de longs mois et ne pas oublier la suppression des foyers d'infection.

Le traitement de l'ulcère doit-il être associé au repos au lit? Blackford et Bowers (*Am. J. med. Sc.*, janvier 1929) montrent que le traitement ambulatoire a été satisfaisant dans 60 p. 100 des cas non compliqués. De même la cure de Sippy bien appliquée a donné la proportion de 60 p. 100 de bons résultats. Les résultats sont donc sensiblement égaux par le traitement ambulatoire et par le traitement hospitalier.

Sels d'alumine. — Gallart-Monès (*Anales del Hospital de la Santa Cruz*, 15 janvier 1929) publie un travail d'autant plus intéressant que le traitement médical de l'ulcus gastrique est envisagé favorablement par un chirurgien. Il appuie ses observations de radiographies tout à fait démonstratives sur lesquelles il est possible de suivre objectivement les progrès de la guérison par le traitement médical. Dans tous les cas, il s'agit de formes graves, relevant en apparence de l'intervention, mais dans lesquelles celle-ci put être évitée et la guérison obtenue, tout au moins apparemment. Voici les conclusions du chirurgien de Barcelone. Certains ulcères gastriques qui relèvent en apparence de la chirurgie, peuvent cependant guérir par un traitement médical. L'ulcus creux de la petite courbure, en particulier, ne commande pas fatalement la gastrectomie,

mais de nombreux cas ont été publiés où la guérison a été obtenue uniquement à l'aide d'un traitement médical bien dirigé. Quand l'ulcère relève du traitement médical, l'amélioration clinique et radiologique apparaît rapidement. Par conséquent, si celle-ci se fait attendre, il ne faut pas insister, mais s'adresser sans hésiter à la chirurgie.

Il faut tenir compte de l'élément infectieux, qui peut simuler une néoplasie ; alors que ce dernier diagnostic implique une exérèse immédiate, l'ulcère infecté peut guérir médicalement.

Cet article a été repris partiellement dans les *Archives des mal. app. dig.* (avril 1929) et l'auteur a publié trois nouvelles observations d'ulcus en apparence chirurgicaux guéris par le traitement médical.

Dans les *Arch. españ. de Enferm. del Aparato digest.* (1929, n° 1), l'auteur a montré les bons résultats que l'on peut attendre du silicate d'alumine donné trois fois par jour.

Pour Crohn (*J. Lab. and Clin., med.* avril 1929), l'hydrate d'alumine est e meilleur des sels neutres antiacides et non absorbables. Les symptômes sont améliorés sans que la digestion soit interrompue. Il accélère l'évacuation gastrique et n'entraîne aucun effet secondaire nuisible. Il peut être employé à doses modérées dans l'ulcère pendant un temps prolongé sans crainte d'alcalose.

Selon Anea (*Gyogyaszat*, 1929, n° 20), les prises de bicarbonate de soude ont beaucoup d'inconvénients et sont souvent préjudiciables pour l'organisme. L'hydrate d'alumine colloïdal se fixe sur l'acide en excès sans le neutraliser totalement ; il se constitue dans l'estomac une masse gélatineuse qui sert de moyen de protection. Associé au régime et au repos, il donne d'excellents résultats.

Sels de bismuth. — Selon Ramond, Zizine et Herscovici (*Soc. de gast.-ent.*, 12 mai 1930), le chimisme gastrique ne paraît pas être influencé d'une façon appréciable par le pansement aux poudres inertes. Les modifications qui peuvent s'observer n'ont lieu que pendant la durée de présence de ces poudres dans la cavité gastrique ; cependant, elles se sont montrées plus importantes avec la poudre de charbon officinal et surtout avec le charbon activé. L'hypersécrétion de mucus signalée par Surmont et Dubus est également transitoire et ne persiste pas après le traitement.

Les poudres inertes ont en outre la propriété d'adhérer plus ou moins énergiquement à la muqueuse gastrique. A ce point de vue, le charbon officinal et le charbon activé se sont encore montrés supérieurs aux autres poudres inertes. Viennent ensuite, par ordre décroissant, le bismuth et le kaolin, puis le talc. Le phosphate tricalcique n'a aucune valeur à ce point de vue.

A propos de cette communication, G. Lion (*Soc. de gast.*, 13 octobre 1930) a montré que le sous-nitrate de bismuth a une action physique qu'il exerce en s'étalant uniformément à la surface de la muqueuse et en la protégeant contre l'influence irritante du contenu stomacal. Si, au contact du suc gastrique, une partie du sous nitrate subit une transformation chimique, il en résulte un oxychlorure insoluble, capable de jouer le même rôle protecteur. C'est à l'élément douleur que s'adresse surtout cette propriété du sous-nitrate de bismuth, et l'on comprend facilement qu'il puisse agir également dans l'hyperpepsie, l'hypopepsie et même l'apepsie.

Gillet (*Soc. belge de gast.-ent.*, 20 décembre 1930) publie trois cas d'ulcus de la petite courbure traités médicalement avec bons résultats. Ces trois cas se signalaient par une niche de Haudek des plus nettes qui disparut définitivement, semble-t-il, par le traitement. Le repos au lit ne put être ordonné et les malades ont continué à travailler, ne prenant qu'un repos très relatif. Le traitement fut donc constitué par le régime, les pansements gastriques bismuthés et la teinture de belladone.

Traitement par l'atropine. — Les alcalins modifient l'acidité gastrique de façon assez passagère et Mayer (*Arch. f. Verd.*, décembre 1930) s'est élevé contre leur emploi, faisant remarquer que leur valeur est bien problématique, puisque l'on n'arrive que très rarement à une véritable neutralisation et puisque les douleurs ne sont parfois améliorées que de façon très passagère.

C'est pourquoi certains auteurs qui considèrent l'hyperchlorhydrie comme la cause de l'ulcère se sont adressés à l'action antisécrétoire et antispasmodique de l'atropine.

Iwanoff (*Klinicheskaya med.*, octobre 1928), sur la base de son expérience personnelle dans 46 cas d'ulcère gastrique ou duodénal et 26 cas dans le service du professeur Pletner, recommande l'administration sous-cutanée d'atropine aux doses de 0,5 à 1 centimètre cube d'une solution à un millième deux fois par jour, pendant une à six semaines, à tous les patients réfractaires au traitement habituel par les alcalins et le régime avant de les soumettre au traitement chirurgical. Dans tous les cas, il y eut disparition rapide de la douleur et des hémorragies occultes et, pendant les années consécutives, il n'y eut pas de récidives. Iwanoff pense que ce n'est pas seulement un traitement symptomatique, mais un traitement curatif. L'atropine est un analgésique, qui inhibe la motilité gastrique et duodénale ainsi que la sécrétion. Elle élimine le spasme, régularise les fonctions de la muqueuse malade et crée des conditions favorables pour la guérison.

Les conclusions de Hannaert (*Soc. belge de gast.-ent.*, 7 juin 1930) sont assez dissemblables. Des expériences systématiques de l'auteur, il résulte que chez les individus normaux, l'atropine diminue de façon appréciable quoique irrégulièrement la sécrétion gastrique. Les constatations sont les mêmes chez les hypochlorhydriques. L'inhibition est beaucoup moins marquée chez les hyperchlorhydriques

simples et parfois la sécrétion montre des sommets plus élevés qu'avant l'atropine. Dans les cas d'ulcère avec hyperchlorhydrie, l'action est presque nulle.

Bromures et chloral. — Landau et Glass (*Arch. mal. app. dig.*, janvier 1930) trouvent que l'on n'attache pas assez d'importance à l'élément nerveux dans l'évolution de l'ulcère, et c'est pourquoi le traitement conservateur est si souvent défaillant. Il est donc nécessaire d'abaisser l'excitabilité sensitive viscérale. Pour obtenir ce résultat, les auteurs emploient un simple mélange de bromures et d'hydrate de chloral. Ils publient deux observations d'ulcères non améliorés par le traitement classique et même dans un cas par la protéinothérapie et qui ont commencé à s'améliorer dès l'introduction dans le traitement des bromures et du chloral, déterminant le blocage des terminaisons nerveuses sympathiques.

Nitrate d'argent. — Semskow (*Arch. f. Verd.*, avril 1930) prescrit, en addition au repos et au régime, une cuillerée à café d'une solution de nitrate d'argent à 1 p. 200, deux ou trois fois par jour une demi-heure avant les repas. Les éructations et les brûlures cessent. L'amélioration est rapide, souvent meilleure qu'avec l'alcalinisation. Il pense néanmoins que les meilleurs facteurs dans le traitement d'un ulcère sont le repos et le régime.

Régime déchloruré. — Dans le traitement de l'hyperchlorhydrie et des affections qui en résultent, il est classique de préconiser le régime déchloruré pour diminuer la production d'acide chlorhydrique. Landau et Glass (*Arch. mal. app. dig.*, novembre 1930) montrent que sous l'influence du régime hypochloruré prolongé, même pendant plusieurs semaines, il n'y a ni suppression, ni affaiblissement notable de la concentration du chlore et de l'acidité gastrique. Dans la plupart des cas examinés, on a même constaté une augmentation de la concentration du chlore et de l'acidité gastrique à jeun et pendant la première heure ou une heure et demie après la stimulation de la sécrétion gastrique par le déjeuner alcoolé. Après deux heures, par contre, la courbe devient inférieure à la normale.

Eimer (*D. med. Woch.*, 1930, p. 997) a observé le résultat d'une alimentation pauvre en sel et poursuivie pendant des mois. Il n'a pas rencontré de diminution de la chlorhydrie, mais au contraire, dans la plupart des cas, une augmentation.

Par le régime déchloruré, Cohen (*Med. Kl.*, 1930, p. 1369) n'a pas observé de modification de la sécrétion chlorhydrique.

Traitement radiothérapique. — Th. Jenner (*Arch. f. Verd.*, octobre 1929) a traité depuis 1924 des ulcères à évolution grave par les rayons X. Chez 32 malades soignés par ce procédé, il y eut 7 échecs à peu près totaux. Les autres résultats furent favorables. D'excellents résultats furent également obtenus dans la gastrite.

Pinos (*Revista med. de Barcelona*, avril 1929) donne la préférence aux rayons durs en séances hebdomadaires et multiples. Ses observations lui permettent de montrer l'influence durable et heureuse de la radiothérapie sur l'acidité gastrique, les hémorragies, les vomissements, les douleurs et l'infection. Les résultats sont moins favorables s'il y a périgastrite. Sans être un traitement exclusif de l'ulcus gastrique, la radiothérapie semble posséder une action suffisante pour avoir sa place dans la thérapeutique de l'ulcus.

Kolta et Dunay (*Kl. Woch.*, 11 juin 1929, et *Orvosi Hetilap*, 1929, n° 13) pensent que l'irradiation provoque une alcalinisation de l'organisme, ainsi d'ailleurs que l'avait affirmé Balint. Dans ces conditions, si l'on irradie la région stomacale, il est impossible de faire la part de l'action locale et de l'action générale. Les auteurs ont donc irradié des régions éloignées de l'épigastre et ont porté l'action des rayons X sur les hanches. Sur 10 malades ainsi traités, 6 guérirent complètement. L'examen radiologique montra que les ulcères avaient totalement disparu. Chez trois autres, il y eut une amélioration manifeste, cependant les symptômes ne disparurent pas complètement. Chez un malade, il y eut aggravation de l'état général ; la guérison de l'ulcus donna lieu à des phénomènes de sténose et il fallut intervenir.

Par cette méthode, l'intoxication radiologique est réduite au minimum, puisque l'on n'irradie ni l'estomac, ni le thorax. Avec ce traitement, les malades peuvent presque toujours conserver leurs occupations et aucun repos n'est nécessaire. Cependant, au début, il est préférable de recommander un régime. Les auteurs concluent que la guérison est obtenue par la modification de l'équilibre acide-base dans le sens de l'alcalinité.

Psychothérapie. — On peut se demander si certaines thérapeutiques ne constituent pas tout simplement une psychothérapie. Leibowitz (*Nervenarzt*, 1929, p. 321) publie l'observation d'un malade suggestionnable avec un tableau organique rendant vraisemblable la présence d'un ulcus duodénal, qui vit disparaître ses douleurs, ses vomissements et ses hémorragies après une psychothérapie intensive. Il pense que, par la psychothérapie, l'ébranlement nerveux était calmé et ainsi l'organisme put développer ses tendances naturelles à la guérison.

Grundzach (*Gastrologja Polska*, 1930, n° 2) relate ses recherches sur les relations des troubles organiques aux troubles fonctionnels et envisage la pathogénie psychogénétique des maladies du tube digestif. Enfin, il faut observer que les maladies d'origine nerveuse peuvent se transformer en affections organiques. En conclusion, il donne des observations, soit personnelles, soit provenant de la littérature.

Alimentation duodéno-jéjunale. — Pour mettre l'estomac au repos, Einhorn a proposé l'alimentation duodénale. En France, cette méthode a été adoptée par Damade qui en fait le plus grand éloge et a publié à diverses reprises des observations d'ulcères guéris par ce procédé. Charbonnel et Massé (*Soc. de chir. Bordeaux*, 6 juin 1930) ajoutent une observation de plus à celles qui ont été publiées par Damade. Il s'agissait d'une malade qui souffrait depuis dix ans de douleurs tardives survenant par crises. La radiographie montrait une niche de Haudeck avec, en face sur la grande courbure, une incisure profonde et permanente. L'alimentation duodénale à la sonde d'Einhorn fit disparaître la douleur en quelques jours et, au bout de trois semaines, la niche de Haudeck était complètement effacée. Un traitement par des injections d'insuline fut institué à titre complémentaire (15 unités par jour).

Nous avons analysé il y a deux ans le travail de Henning (*Arch. f. Verd.*, février 1928) montrant les avantages de l'alimentation jéjunale sur l'alimentation duodénale. Morawitz et Henning (*Kl. Woch.*, 9 avril 1929) publient 63 observations d'ulcère gastrique ou duodénal traitées par l'alimentation jéjunale permanente, la sonde étant introduite par le nez. Par cette voie, ils donnent du beurre, du lait, des œufs, du sucre de canne, des jus de fruits, des farines, à la dose de 40 calories par kilogramme et à raison de 100 centimètres cubes à la fois. Dans l'intervalle de l'alimentation, on donne de l'eau. Cette alimentation jéjunale est continuée pendant trois à six semaines. Dans tous les cas, le succès fut complet avec disparition très rapide de la douleur, 5 seulement de ces malades eurent une rechute. Les contre-indications de ce procédé thérapeutique sont la sténose pylorique et l'ulcère aigu saignant.

La statistique la plus importante (*Münch. med. Woch.*, 14 mars 1930; *Med. Kl.*, 2 mai 1930; *Ther. d. Gegenwart*, juillet 1930) est celle de Rehder qui porte sur 120 malades. Elle n'est pas moins favorable que la précédente. Chez 38 malades, la cure a été troublée par des complications, parmi lesquelles la plus importante est la crise vagale. On appelle ainsi des coliques violentes, des nausées et une angoisse précordiale, accompagnée de palpitations, de pâleurs, de crises sudorales, d'asthénie. Cette crise peut s'accompagner d'un violent péristaltisme associé à l'antipéristaltisme. Ce dernier repousse l'olive vers l'estomac, d'où possibilité de coudures et de nœuds.

Gutzeit (*Münch. med. Woch.*, 14 mars 1930) apporte une statistique de 35 cas et a été frappé de voir combien les indications chirurgicales sont devenues rares par l'usage de la sonde.

Brown (*J. of Am. med. Ass.*, 18 octobre 1930) a quelquefois recours à cette méthode qui est analysée longuement dans un « Mouvement thérapeutique » de J. Mouzon (*Presse médicale*, 10 janvier 1931).

Traitements basés sur l'alcalinisation duodénale. — J.-L. Roumaillac (*J. méd. de Bordeaux*, 20 mai 1929) se rallie à l'explication de Jarno (*Arch. f. Verd.*, février 1929), pour qui le liquide duodénal exercerait un véritable rôle de protection de la muqueuse gastrique par les sels biliaires et les acides aminés biliaires qu'il contient et qui, après régurgitation duodénale, auraient une action « antiseptique ». A toute perturbation de la régurgitation duodénale, correspond dans la majorité des cas l'apparition d'un ulcus qui devient chronique si le trouble physiologique persiste. La formation des ulcères dépendrait non seulement du trouble de la régurgitation duodénale, mais aussi d'une diminution du taux de la cholestérine du sang, une augmentation parallèle et inverse de l'acidité gastrique, conséquence ou cause d'un déséquilibre mécanique et chimique. Le régime gras, c'est-à-dire la crème de lait prise par petites quantités répétées, donne de bons résultats, les graisses entravant la formation d'acide par l'estomac et facilitant le relâchement du pylore qui permet à la régurgitation duodénale alcaline de se produire. L'auteur associe une préparation à base de bile de bœuf desséchée et d'acide glycocholique. En conclusion, l'auteur publie son auto-observation.

Aug. Bécart et H. Gaehlinger (*Soc. de méd. Paris*, 22 mars 1930) publient des observations de malades guéris par une médication complexe. Ils affirment que la notion d'hyperchlorhydrie n'est pas tant une notion de quantité d'acide chlorhydrique qu'une notion de relativité par rapport à l'alcalinité duodénale. Un suc gastrique hyperacide sera bien toléré s'il est neutralisé par un liquide bilio-pancréatique hyperalcalin. De même, un suc gastrique normal ou même hypoacide pourra donner des symptômes d'hyperacidité si les éclusées pyloriques ne sont pas neutralisées par un liquide duodénal suffisamment actif. Comme l'avait proposé l'un d'eux il y a quelques années, il pourra être plus important de stimuler la sécrétion bilio-pancréatique qui par son alcalinité neutralisera le suc gastrique trop acide. Ils considèrent également que les lésions ulcéreuses sont infectées et qu'il est important de lutter contre cette infection.

Dans ce but, ils préconisent, pour augmenter la sécrétion biliaire, la préparation de bile desséchée et d'acide glycocholique déjà recommandée par Roumaillac. Pour augmenter la sécrétion pancréatique, ils recommandent les injections journalières d'extrait pancréatique désinsuliné. Enfin, dans la lutte contre l'infection, ils emploient des pansements pratiqués à jeun avec une cuillerée à soupe de kaolin colloïdal et le contenu d'une ampoule de stock-vaccin polyvalent.

A propos de cette communication, Thévenard (*Soc. de médecine Paris*, 11 avril 1930) fit remarquer que, dès 1923, Bogoras avait proposé l'anastomose cholécysto-gastrique comme traitement de l'ulcère par alcalinisation permanente de la région prépylorique, en dehors de toute gastro-entérostomie.

Depuis, cette intervention a été reprise et notamment Kazan de Petrowskoë (*Cent. f. Chir.*, 20 avril 1929) a pratiqué quinze fois cette opération avec des résultats parfaits.

De même, Pron (*Soc. de médecine Paris*, 9 mai 1930) fait remarquer que, dès 1921, il avait proposé la cholécystectomie dans les cas tenaces et graves d'hypersécrétion continue, parce qu'après cholécystectomie, il se produit un écoulement abondant et prolongé de bile dans le duodénum, ce qui annihile la sécrétion gastrique.

Dans une publication consécutive, Bécart (*Vie médicale*, 25 mai 1930) préconisa le même traitement, mais parut attacher plus d'importance à la régurgitation duodénale. En effet, l'examen des malades atteints d'ulcus lui a montré l'absence de reflux duodénal.

Protéinothérapie. — Permiakoff (*Klinich. Meditsina*, octobre 1928) emploie des injections intramusculaires de 0,5 à 3 centimètres cubes de lait bouilli pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. Il constate que ce traitement est surtout efficace dans l'ulcère duodénal; tous ses anciens et nouveaux malades ont été ou guéris ou tout au moins améliorés. Dans les cas récents d'ulcère gastrique au contraire, il n'a obtenu que des améliorations, mais pas de guérison.

R. Schindler (*Münch. med. Woch.*, 1928, p. 957) trouve que l'avantage de ce traitement est la possibilité de guérir le malade sans qu'il soit obligé de quitter son travail. Il emploie la protéinothérapie associée au régime, aux alcalins et à l'atropine.

Lay Martin (*Arch. int. med.*, mars 1929) a fait des injections intramusculaires d'une protéine de lait purifiée à 24 malades souffrant d'ulcère. Sur ces malades, 83,2 p. 100 ont été considérablement améliorés ou cliniquement guéris. La douleur fut le premier symptôme à disparaître et les autres symptômes disparurent ensuite. Consécutivement au traitement, on constata une élévation ou une chute de l'acidité gastrique. L'auteur ne donne pas de conclusions fermes, car le traitement a été pratiqué pendant trop peu de temps et dans trop peu de cas.

Dans son livre sur la constitution de l'ulcère gastrique et le problème de son traitement, Eggers (Wurzburg, 1929) dit que l'ulcère vient à la suite d'une nécrose partielle de la paroi comme conséquence d'un trouble de circulation. Le trouble de circulation est favorisé par une névrose végétative générale ou par une névrose locale de l'estomac. Cette névrose constitue le substratum constitutionnel de la genèse de l'ulcus. Il faut donc modifier le système nerveux végétatif par le régime et la protéinothérapie.

De même, Konjetzny (*Ther. Gegenwart*, 1929, n° 53) montre l'intérêt de soigner la gastrite et la duodénite et, pour ce faire, il s'adresse aux eaux minérales, au tanin et aux injections de protéines.

Autohémothérapie. — Cerf (*Soc. belge de gastent.*, 21 avril 1929) montre que parmi les théories qui tendent à expliquer la genèse de l'ulcère, aucune ne paraît s'imposer avec certitude. Puisque le traitement ne peut être causal, il faut donc chercher une thérapeutique qui s'inspirera des symptômes. Celui qui semble essentiel est la douleur auquel les théories les plus récentes ont une tendance à attribuer une pathogénie plus générale que locale. La protéinothérapie et plus spécialement l'auto-sang s'adressant à ce symptôme est un traitement à envisager dans la thérapeutique de l'ulcus. Cette action sédative de la douleur est tellement manifeste que dans un certain nombre de cas, elle constitue un des éléments de diagnostic différentiel entre une lésion ulcéreuse et une lésion néoplasique.

Traitement par les injections hypodermiques de pepsine. — M. Lœper, M. Debray, L. Michaux et Mlle Sainton (*Presse médicale*, 29 octobre 1930) proposent une méthode de traitement qui participe à la fois de la protéinothérapie et de l'endocrinothérapie. Ils utilisent en effet la pepsine, colloïde positif, qui peut remplacer les albumines diverses et même les vaccins dont elle possède le pouvoir de choc. Mais c'est surtout un colloïde spécifique qui peut développer dans l'organisme un véritable pouvoir anti, et c'est ce pouvoir anti qui leur paraît jouer un rôle important dans la thérapeutique de l'ulcère. Ils emploient une solution de pepsine à $0^{gr},10$ pour un centimètre cube et additionnée de benzoate de soude pour lui enlever son acidité et sa causticité, cette adjonction ne nuisant pas à l'action thérapeutique. Vingt ulcéreux ont été soumis à ce traitement, sans qu'aucun d'eux soit hospitalisé. Le régime suivi a été très large et aucune médication adjuvante n'a été prescrite. Dans la presque totalité des cas, douleurs et vomissements ont cessé entre la quatrième et la septième injection. L'examen radiologique, pratiqué dix jours après la terminaison d'une série de quinze piqûres, montrait la cessation des phénomènes spasmodiques, une amélioration du transit gastro-duodénal, une atténuation de l'hyperkinésie. La rigidité de la paroi dans un cas, l'image diverticulaire dans un autre avaient disparu.

Les injections seront faites de la façon suivante. La première injection sera d'un centimètre cube seulement et permettra de juger de la tolérance du sujet. Les suivantes seront de 2 centimètres cubes et répétées trois fois par semaine jusqu'à concurrence de quinze injections pour une série. Le malade reste sans traitement pendant trois semaines, puis si les douleurs reprennent, une deuxième série de quinze injections sera pratiquée au rythme de trois injections par semaine ou encore de deux injections hebdomadaires. L'injection n'est pas douloureuse, certains sujets font une légère élévation thermique à 38°. Quelquefois, on note des douleurs coliques avec un peu de diarrhée. Les auteurs pensent que les ulcéreux sont des

hypersensibles à la pepsine et que les injections de pepsine produisent une désensibilisation.

Traitement par l'hormone parathyroïdienne. — Reprenant les travaux récents sur l'origine parathyréoprive de l'ulcère de l'estomac, F. Montier et L. Camus ont traité 9 malades, 6 hommes et 3 femmes, le contrôle thérapeutique ayant été particulièrement rigoureux. Ils ont soigné des ulcères pyloriques aussi bien que des ulcères de la petite courbure, ceux-ci en plus grand nombre d'ailleurs. Sur 9 cas, 4 furent favorables, soit un résultat excellent de 44,44 p. 100. Cependant il faut signaler que parmi les cas défavorables, certains ont présenté des périodes d'amélioration. Un des points les plus extraordinaires de l'action de la parathyroïde sur l'ulcère gastrique est la rapidité, quasi foudroyante dans certains cas, du résultat obtenu. En trois jours souvent, les douleurs disparaissent complètement, les vomissements s'arrêtent et, quelques jours après, le gain pondéral et l'amélioration radiologique sont notables. L'action sur les phénomènes généraux est particulièrement intéressante. Les malades se sentent rapidement mieux, retrouvent l'appétit. Dans les cas favorables, il a été nettement reconnu une orientation vers l'alcalose au cours du traitement.

Les échecs semblent surtout avoir été prononcés dans les ulcères anciens, c'est-à-dire les ulcères calleux.

Au point de vue des théories pathogéniques de l'ulcère, les résultats constatés ne sauraient entraîner une opinion précise. Il n'existe pas chez les malades atteints d'ulcère de signes cliniques ou humoraux qui traduisent incontestablement une insuffisance parathyroïdienne. D'autre part, l'action de la parathyroïde sur l'ulcère ne présente en aucune façon la rigueur et par là même la valeur démonstrative de l'action de la thyroïde sur le myxœdème par exemple. Pour les auteurs, c'est la théorie infectieuse de l'ulcère d'estomac qui se trouverait complétée et comme étayée par ces résultats. L'hormone parathyroïdienne agirait en exaltant, peut-être à la faveur d'actions sympathiques et leucopédétiques, la défense générale et locale de l'organisme contre l'infestation bactérienne.

Dans un article antérieur (*Arch. espan. mal. app. dig.*, janvier 1928), Pascual avait montré l'action merveilleuse des injections d'extrait parathyroïde dans 5 cas d'ulcus gastrique. L'étude de 50 malades au point de vue constitution spasmophile et métabolisme calcique ont amené l'auteur à penser que le facteur parathyroïde joue un rôle important dans la pathogénie de l'ulcère gastrique, tout en faisant les réserves que comportent la difficulté de la question et l'insuffisance des cas observés.

Insuline. — Juan P. Goyena, dans un livre sur l'équilibre acide-base de l'organisme dans ses relations avec la pathogénie et la thérapie de l'ulcère gastro-duodénal (*Buenos-Ayres*, El Altenes, 1928), publie un long travail dans lequel il rejette la thèse de Balint et conclut de ses considérations et de ses propres recherches que les variations acido-basiques constatées dans l'ulcère ne sont pas plus fréquentes, ni plus importantes qu'avec toute autre maladie. L'auteur s'est attaché tout particulièrement au traitement insulinien de l'ulcère et a été frappé par les bons résultats cliniques qu'il a obtenus, alors que, d'après les actions pharmacologiques de l'insuline, rien ne faisait prévoir ce succès. En effet, l'insuline diminue l'acidose et l'auteur n'admet pas l'existence d'acidose dans ces cas ; elle est vagotonique alors que, dans l'ulcère, le vague est hyperexcité, et enfin elle est plutôt hypersécrétrice. Or les malades ainsi traités sont rapidement améliorés et ce fait semblerait d'accord avec la théorie pathogénique de l'hypovitaminose, à l'action de laquelle l'insuline s'opposerait.

Dans une autre publication (*Arch. espan. mal. appar. dig.*, 1928, nº 2), ce même auteur rapporte un cas très net d'ulcus avec niche qui fut guéri par l'insuline, ainsi que la constatation put en être faite, non seulement par la clinique et le laboratoire, mais par l'étude même de la pièce, après gastrectomie.

Les injections d'insuline, disent Cade et Barral (*Académie de médecine*, 25 février 1930), ont été appliquées au traitement de l'ulcère depuis 1926. Sur une série de 25 malades présentant le syndrome de l'ulcus gastro-duodénal, les auteurs ont appliqué ce traitement. Il leur a paru que, dans un nombre important de cas, il déterminait une disparition rapide des phénomènes douloureux, sans que leur expérience personnelle leur permette de parler de guérison. Les malades présentant une sténose organique ou une périgastrite ne sauraient, d'une façon générale, bénéficier du traitement insulinien. Celui-ci est contre-indiqué lorsqu'il y a soupçon de néoplasie. De faibles doses d'insuline sont suffisantes (quinze unités par jour). Le traitement sera prolongé vingt ou vingt-cinq jours. Dans le cas où il n'y a pas d'amélioration suffisante, on fera précéder l'injection d'insuline de l'ingestion de 20 à 40 grammes de sucre.

Le mécanisme d'action de l'insuline chez les ulcéreux de l'estomac reste discutable. En tout cas, elle ne diminue pas l'acidité du contenu gastrique qui se trouve au contraire augmentée en général.

Ce qui est intéressant dans la thérapeutique de Cade et Barral, c'est que les auteurs emploient de faibles doses d'insuline et qu'ils renforcent son action par l'ingestion de sucre. En effet, Meyer (*Kl. Woch.*, 23 août 1930) a remarqué, après injection d'insuline, une montée de l'acidité et de la quantité de sécrétion qui se manifestent au bout de soixante-quinze à quatre-vingts minutes. C'est une manifestation de l'hypoglycémie, car la courbe de la glycémie est modifiée en même temps que la courbe de sécrétion. La preuve en est que les diabétiques n'ont pas de réaction stomacale s'ils ne deviennent pas hypoglycémiques.

Dimitracoff (*Bulletin méd.*, 7 juin 1930) a traité avec succès plusieurs malades atteints d'ulcères

gastriques avec l'extrait pancréatique désinsuliné. Se basant sur les résultats qu'ils ont obtenus avec l'extrait pancréatique désinsuliné dans le traitement des artérites oblitérantes, des aortites, de l'angine de poitrine, R. Giroux et Kisthihios ont été amenés à penser que cet extrait pancréatique exerce une action trophique.

Löning (*Kl. Woch.*, 22 mars 1930) considère que l'ulcère doit s'améliorer rapidement si l'on améliore l'approvisionnement du foie en glycogène. Dans ce but, il injecte chaque jour 10 unités d'insuline, plus une injection intraveineuse de 60 centimètres cubes d'une solution de glycose à 25 p. 100. En même temps, il donne une alimentation riche en hydrates de carbone assimilables. D'ailleurs, Tillmann (*Münch. med. Woch.*, 1927, nº 106) a traité des ulcéreux par injections intraveineuses de glycose à 25 p. 100.

En outre, la meilleure fixation du sucre a l'avantage de diminuer la spasmophilie.

Pour stimuler l'appareil insulinien, Georg Recht (*Kl. Woch.*, 19 mars 1929) donne trois fois par jour 50 à 80 grammes de sucre dans 200 à 250 centimètres cubes d'eau, de thé léger ou de lait. Il a obtenu par ce procédé de très bons résultats.

L'acide tannique. — Roseucrantz (*Med. Kl.*, 14 mars 1930) découvre dans le test de l'acide tannique une méthode valable non seulement pour le diagnostic, mais encore pour le traitement. Si la réaction est positive, c'est-à-dire si la douleur cesse après l'administration de 0gr,1 ou 0gr,2 d'acide tannique, il y a ulcère. Si la réaction est négative avec la douleur persistant ou diminuant seulement un peu, il faut faire un examen radiologique. Si la radiographie est négative, il n'y a pas d'ulcère.

Au point de vue thérapeutique, il a obtenu de très bons résultats en donnant l'acide tannique sous forme de tablettes toutes les deux heures pendant le jour. Il ne fait pas d'autre traitement. Chez les malades atteints de cancer de l'estomac, du côlon ou du rectum, on note une diminution de la douleur et un peu de mieux.

Lavages d'estomac. — Rœck (*Kl. Woch.*, 28 octobre 1928) estime que ni le régime, ni le traitement médical ne donnent complète satisfaction. Le régime strict est trop monotone et contient trop peu de vitamines pour être toléré pendant une longue période. Il décrit une méthode de nettoyage mécanique de l'estomac dont il a de bons résultats. Il se sert d'un tube duodénal et lave l'estomac avec de l'eau chaude. L'ouverture de l'olive doit être sur le côté et non à la fin du tube. Sa position est vérifiée par la radioscopie.

La strychnine dans le traitement de l'ulcère stomacal. — Kogan (*Arch. f. Verd.*, avril 1929) a repris le traitement par la strychnine proposé par Niskowski, puis par Bulgakow. Le premier auteur s'était basé sur ce fait que les altérations du sympathique jouent un rôle évident dans la genèse de l'ulcère stomacal. Il explique la production de l'ulcère par une parésie des fibres sympathiques de l'estomac, d'où élargissement des vaisseaux et stase sanguine. Niskowski avait trouvé la confirmation de sa conception dans les travaux de nombreux auteurs (Schmincke, Muller, Mogilnitzki, Fokin) qui avaient trouvé dans l'ulcère stomacal un élargissement des capillaires veineux et artériels de l'estomac, au niveau surtout de la région ulcéreuse. La strychnine avait donc pour but d'exciter le sympathique. Par contre, Bulgakow préconisait la strychnine comme paralysant du vague. L'auteur a employé la strychnine en injections croissantes et a remarqué après tous les cas une diminution des douleurs et une amélioration de l'état général. Jamais il n'y eut de signes d'intoxication.

TRAITEMENT DU CANCER DE LA LANGUE

PAR

le Pr HARTMANN

Jusqu'à la dernière partie du XVIIIe siècle, le cancer de la langue n'a été l'objet d'aucune tentative chirurgicale. On n'osait pas y toucher, par suite, comme l'a écrit A. Broca, d'un préjugé quasi religieux. L'amputation de la langue était considérée comme devant être infailliblement suivie de la perte de la parole et, par conséquent, ne devait pas être pratiquée.

Il faut aller jusqu'à l'an 1774 pour voir Louis, à l'Académie royale de chirurgie, établir qu'on peut parler sans langue et que la privation de cet organe ne détruit aucune des fonctions auxquelles on croit qu'il est nécessairement destiné. Il en conclut qu'on ne doit hésiter ni devant l'amputation partielle, ni même devant l'amputation totale de la langue.

A partir de ce moment, on commença à opérer Malheureusement, on se heurtait à de grosses difficultés résultant de l'impossibilité d'atteindre par la voie buccale les cancers de la partie postérieure de la langue, ainsi que ceux qui s'étaient étendus aux parties voisines, et l'on voyait souvent les malades succomber à la suite d'hémorragies.

Les progrès réalisés dans l'hémostase par l'emploi de la forcipressure, la création de voies d'accès (fente commissurale, incisions sus-hyoïdiennes, transmaxillaires) rendirent les interventions moins dangereuses et plus faciles.

Aussi les opérations se multiplièrent. Dans ces dernières années, nous assistons, au contraire, à une régression des opérations sanglantes, le traitement par les rayons, en particulier par ceux émanés du radium, étant venu se substituer dans un grand nombre de cas aux interventions purement chirurgicales.

***

Le cancer de la langue peut, à certains points de vue, être considéré comme un bon cancer. Il ne se généralise pas et ne donne, pour ainsi dire, jamais de métastases. C'est néanmoins un cancer dont il est difficile d'obtenir la guérison radicale, ce qui tient à ce qu'il s'infiltre rapidement dans les espaces celluleux de la langue, donnant naissance à des masses indurées sous-jacentes à l'ulcération, essaimant même bien au delà des parties cliniquement envahies, et à ce qu'il s'accompagne d'adénopathies cervicales étendues.

Si l'on ajoute que la cavité buccale est un milieu septique ; que si l'on cherche à enlever en bloc les ganglions et la lésion linguale, suivant les principes généralement suivis dans le traitement des divers cancers, on s'expose à infecter le tissu cellulaire du cou ; qu'au point de vue éloigné l'ablation d'une tumeur, en apparence circonscrite, est souvent suivie de récidive, étant données les infiltrations si fréquentes des lymphatiques dans les interstices des muscles linguaux, on comprend que les chirurgiens aient souvent éprouvé des mécomptes et que quelques-uns aient été pris de découragement.

Ce qui aggrave encore le pronostic, c'est qu'un traitement rationnel n'est souvent entrepris que trop tardivement, heureux encore quand on n'a pas commencé par faire un traitement non seulement inutile mais nuisible.

Trop souvent le médecin, se trouvant en présence d'une lésion encore peu étendue, ayant des hésitations sur la nature exacte du mal, constatant des antécédents syphilitiques (et la syphilis est fréquente chez les cancéreux de la langue), craignait, en proposant une intervention immédiate, d'effrayer son malade. Tous deux, médecin et malade, décidaient de commencer par faire un *traitement d'épreuve*, consistant dans l'administration de mercure et d'iodure de potassium combinée à des cautérisations superficielles de l'ulcération. Cela pouvait théoriquement paraître raisonnable. En fait, les résultats étaient désastreux. Non seulement on perdait un temps précieux, laissant le mal s'étendre, mais on lui donnait un coup de fouet. Un malade, guérissable au moment où il était venu consulter son médecin, était devenu définitivement incurable. Pareils faits ne doivent plus se produire aujourd'hui.

En présence d'une lésion linguale de diagnostic douteux, ulcération syphilitique, dentaire, tuberculeuse ou cancéreuse, vous devez, sans hésiter, faire immédiatement une *biopsie*. C'est là une intervention minime dont la technique est des plus simples. Choisissant un point où il n'y a pas de tissu sphacélé, car au niveau de celui-ci on pourrait ne pas avoir une structure histologique typique, on prélève, avec un bistouri bien affilé, un fragment de tissu, après avoir anesthésié localement la partie en mettant pendant quelques minutes à son contact un morceau d'ouate hydrophile imbibée de novocaïne. Il suffit, après la petite excision, de maintenir pendant quelques minutes un tampon compresseur pour arrêter le suintement sanguin ; quarante-huit heures après, on ne voit plus trace de l'excision. Un histologiste aura précisé la nature exacte de la lésion.

Il s'agit d'un épithélioma. L'indication est de détruire immédiatement la lésion.

Pendant longtemps, on n'a eu à sa disposition que l'intervention sanglante ; aujourd'hui, en concurrence avec elle, est venu se placer, ainsi que nous l'avons dit dans notre rapide historique, le traitement par les radiations. Nous verrons, au cours de cette leçon, ce qu'on doit aujourd'hui penser de ces deux modes de traitement.

Quel que soit celui des deux que l'on adoptera, il est toujours indiqué de commencer par une *désinfection de la bouche* aussi complète que possible. On enlèvera les chicots, le tartre dentaire, on nettoiera avec soin les dents ; à ce point de vue, nous recommandons l'usage de pâtes dentifrices contenant de l'arsénobenzol, les infections buccales spirillaires étant fréquentes, ce qui ne fera pas négliger les lavages antiseptiques ordinaires de la bouche.

***

Traitement des adénopathies. — Ainsi que nous l'avons dit, le cancer de la langue s'accompagne très rapidement d'adénopathies le plus souvent étendues. Il est donc nécessaire de s'attaquer aux ganglions, ce que l'on ne faisait autrefois que par une intervention sanglante, ce que l'on a cherché à réaliser dans ces dernières années par l'action des rayons.

Evidement ganglionnaire du cou. — Au début, on s'est borné à l'ablation des ganglions

nettement perceptibles au palper ; c'est insuffisant, et l'on doit suivre les principes généraux adoptés aujourd'hui dans la chirurgie du cancer : enlever en bloc toute la région lympho-ganglionnaire.

Le premier chirurgien qui ait réglé la technique de ces évidements ganglionnaires est Kocher (de Berne). Celui qui, en France, a le plus étudié la question, est Morestin. Ce dernier préconisait une incision stellaire, en étoile, à centre situé sur le bord antérieur du sterno-mastoïdien, au niveau du bord supérieur du thyroïde, à branches se dirigeant vers la symphyse mentonnière, vers l'apophyse mastoïde, vers la clavicule.

Personnellement, nous opérons de la manière suivante : Après anesthésie générale au chloroforme, un coussin est placé sous la partie inférieure du cou, de manière à obtenir une légère extension de la tête, qui en même temps est tournée du côté opposé à celui sur lequel on opère.

Une première incision est faite sur le sterno-mastoïdien, parallèlement à son bord antérieur et un peu en arrière de lui ; elle va de l'apophyse mastoïde au quart inférieur du cou. Sur la partie moyenne de cette incision, nous en branchons une deuxième qui arrive à la symphyse mentonnière. Après avoir sectionné la peau et le peaucier, nous relevons le lambeau triangulaire supérieur jusqu'au-dessus du bord du maxillaire. On a ainsi un large accès sur toute la région lympho-ganglionnaire à extirper.

En général, nous commençons par la région sous-maxillaire. Rasant le bord inférieur de la mâchoire, nous sectionnons entre deux pinces les vaisseaux faciaux, puis en arrière quelques grosses veines descendant de la parotide. Celle-ci est séparée du sterno-mastoïdien. Avec la plus grande facilité on isole par décollement et de haut en bas tout le contenu de la loge sous-maxillaire, mettant à nu le muscle hyoglosse, la sangle du mylo-hyoïdien, liant puis coupant le canal de Wharton.

Il faut ensuite vider la loge carotidienne. Libérant et rétractant fortement en arrière le sterno-mastoïdien, puis mettant à nu la veine jugulaire interne, on dissèque toute la chaîne ganglionnaire qui la recouvre en avant et en dehors. Il est nécessaire, même si l'on ne sent pas de ganglions, de commencer cette dissection assez bas, au niveau du croisement de la veine par l'omo-hyoïdien ; il est fréquent de trouver un ganglion dégénéré à ce niveau. Au début de ma pratique, je l'ignorais. J'ai, dans un cas, après ablation d'un cancer du sillon glosso-staphylin et évidement des régions sous-maxillaire et carotidienne, revu cinq mois plus tard mon opéré porteur, au-dessous de la partie moyenne du cou, d'un ganglion néoplasique à évolution rapide, m'obligeant à une nouvelle intervention, dans laquelle j'ai dû réséquer la jugulaire adhérente à ce ganglion immédiatement au-dessus de l'omo-hyoïdien. Le malade est resté guéri, et actuellement, vingt-trois ans après l'intervention, il n'y a pas de récidive. N'empêche que j'ai dû faire une réintervention que j'aurais évitée, si d'emblée j'étais descendu jusqu'à l'omo-hyoïdien lors de l'évidement ganglionnaire du cou.

Je commence donc par mettre à nu la jugulaire interne au niveau de son croisement par l'omo-hyoïdien, même si le palper ne m'a fait constater aucun engorgement ganglionnaire à ce niveau ; je la libère de son adventice jusqu'à ce que j'aie sous les yeux le vaisseau bleu et transparent. Après section du tissu cellulaire à une certaine distance, il est possible de décoller de bas en haut, avec le doigt recouvert d'une compresse de gaze, toutes les parties qui recouvrent la veine, en avant et en dehors, refoulant en bloc toute la gaine lympho-ganglionnaire qui est à son contact, non seulement en avant, mais aussi en dehors et un peu en arrière, et de remonter ainsi jusqu'à la bifurcation carotidienne, liant et sectionnant au passage le tronc thyro-linguo-facial.

Il est alors très simple de disséquer le ventre antérieur du digastrique, si sa découverte n'a pas été faite lors de l'évidement de la région sous-maxillaire. On met de même à nu la bifurcation carotidienne, le nerf grand hypoglosse, liant et coupant à leur origine les troncs artériels qui se dirigent en haut et en dedans. Le seul point délicat est la libération d'un groupe ganglionnaire qui se trouve en arrière, sous le sterno-mastoïdien, au niveau du nerf spinal. Dans plusieurs cas, l'isolement du nerf semblant difficile, nous n'avons pas hésité à le couper, préférant cette section au risque de l'abandon d'une partie de l'ensemble lympho-ganglionnaire existant à ce niveau.

Toute la masse lympho-ganglionnaire du cou, avec sa gaine celluleuse, se trouve ainsi enlevée en un seul bloc.

Nous ne réséquons pas, comme Roux-Berger, systématiquement la jugulaire interne et le sterno-mastoïdien. Bien que ces ablations n'aient pas une grosse importance, nous ne les pratiquons que lorsqu'il existe des adhérences.

Faut-il faire un évidement bilatéral du cou ? — Poirier et d'autres après lui l'ont dit, nous ne le faisons toutefois pas lorsque la lésion linguale est nettement limitée à une moitié de l'organe. L'observation suivie de nos opérés nous a montré qu'il est le plus souvent inutile. Butlin,

qui a suivi un grand nombre de ses opérés, ne note, sur 74 récidives, que 2 récidives dans les ganglions du côté opposé. Dans les cas d'adénopathies volumineuses occupant tout le cou jusqu'à sa base, Morestin n'a pas hésité à réséquer la moitié ou les deux tiers internes de la clavicule, disséquant la terminaison de la jugulaire interne, la veine sous-clavière, l'origine du tronc brachio-céphalique, liant ces vaisseaux en cas de nécessité, pénétrant au-dessous des lésions dans un territoire anatomique sain où les organes sont faciles à reconnaître. J'avoue que, devant de pareilles lésions, je me suis toujours abstenu de toute intervention.

Traitement par les rayons. — On a préconisé la radiothérapie, la radiumpuncture (Dominici, Stevenson, Regaud), le rayonnement total par l'inclusion de tubes nus contenant de l'émanation (Quick), la radiumchirurgie consistant dans l'extirpation complète ou incomplète des ganglions suivie d'abandon dans la plaie de tubes de radium dans le but de stériliser les noyaux cancéreux laissés en place (Dominici). Tous ces procédés sont aujourd'hui à peu près abandonnés et ont été remplacés par des colliers extérieurs maintenant à une certaine distance de la peau des tubes chargés de radium. Wickham et Degrais eurent les premiers l'idée de ces colliers en 1913; ils se servaient de vulcanite ; Mallet et Beau, en 1916, utilisèrent la cire vierge, à laquelle Regaud substitua en 1921 la pâte Columbia, mélange de cire d'abeille, de paraffine et de poudre de bois.

Cette pâte Columbia, qu'on ramollit par immersion dans de l'eau chaude à 55°, a l'avantage de se mouler facilement sur les parties. En en superposant plusieurs épaisseurs, qu'on peut même écarter les unes des autres par l'interposition de morceaux de liège, et en fixant sur la face externe du moulage des tubes de radium en regard des régions à irradier, on obtient un appareil dans lequel les foyers d'irradiation sont à plusieurs centimètres du tégument.

L'inconvénient est que l'appareil est assez lourd, qu'il détermine une macération de la peau, favorisant le développement de radiodermites. Aussi avons-nous substitué, dans quelques cas, à la pâte Columbia, la nidrose, substance préconisée par Reverdin (de Genève) pour la fabrication d'appareils à fractures. Cette nidrose, qui se vend en plaques solides, peut être étirée lorsqu'elle est placée sur un plateau chauffé à 120° ; sa trame alors s'écarte en un feutrage ajouré, que l'on peut mouler sur la peau, préalablement garnie d'un jersey. Sur ce moulage il est possible de fixer par soudure et à la distance que l'on veut, de petites lames de la même substance, à la face externe desquelles on soude les tubes chargés de radium. On a ainsi un appareil léger, laissant évaporer la sueur.

Quel que soit le moyen employé, l'important est d'avoir les foyers d'irradiation à une certaine distance de la peau et en regard des parties à irradier.

Traitement de la lésion linguale. — Comme pour les adénopathies, on a eu recours pour le traitement de la lésion linguale, à l'opération sanglante et aux radiations.

Opération sanglante. — Des voies diverses ont été employées pour l'ablation des cancers de la langue. Étant donné que le chirurgien procède à l'ablation des adénopathies cervicales comme premier temps du traitement, on comprend, la région sous-maxillaire ayant été évidée, qu'on ait eu tout naturellement l'idée d'inciser le plancher buccal et qu'on ait fait l'ablation par *voie sus-hyoïdienne*. Morestin, dont je vous rappelle encore le nom parce que c'est le chirurgien qui en France a fait le plus grand nombre d'ablations de cancers de la langue, commençait par sectionner le mylo-hyoïdien au voisinage de la ligne médiane et le désinsérait de son attache au maxillaire inférieur. Il tranchait ensuite le muscle hyoglosse au-dessus de l'os hyoïde, puis incisait la muqueuse buccale au voisinage immédiat du maxillaire, de la ligne médiane au pilier antérieur du voile du palais. Du même coup il sectionnait à son attache antérieure le muscle génioglosse.

Très simplement on attire alors avec une pince la langue dans la plaie. Elle est encore quelque peu retenue en arrière par le palato-glosse et le stylo-glosse. D'un coup de ciseaux on coupe le repli qui les contient et qui se tend à mesure que la langue s'abaisse, après avoir placé sur lui une pince.

On extirpe la partie condamnée de la langue, allant d'avant en arrière et suturant à mesure les parties ; sur toute la partie libre de la langue, on arrive à réunir très simplement la muqueuse de la face supérieure à celle de la face inférieure. En arrière, on suture la muqueuse de la face dorsale aux muscles du plancher, spécialement au génio-hyoïdien.

La langue est remise en place, les fils antérieurs conservés longs sont ramenés avec elle, puis à l'extérieur par l'orifice buccal, de manière à tirer l'organe en avant ; les postérieurs sortent par la plaie qui est tamponnée à la gaze iodoformée et réunie avec un drain.

Le danger de cette opération est que, mettant

en communication la bouche, cavité septique, avec les espaces celluleux du cou, elle expose à l'infection de ceux-ci. Aussi Morestin cherchait-il à exclure du champ opératoire la région carotidienne, suturant le sterno-mastoïdien aux muscles sous-hyoïdiens, au ventre postérieur du digastrique et au stylo-hyoïdien, plaçant dans cette loge carotidienne ainsi isolée un drain dont l'extrémité sortait par la partie inférieure de l'incision cervicale, un peu au-dessus de la clavicule. Dans le même but, éviter l'infection des espaces celluleux du cou par les liquides septiques s'écoulant de la cavité buccale, nous avons opéré en deux temps. Dans un premier temps nous faisions l'évidement ganglionnaire du cou, tamponnant la région sous-maxillaire à la gaze iodoformé et rapprochant la peau au-dessus du tampon par quelques crins. Huit jours après, nous enlevions crins et tampon, puis ouvrions la cavité buccale et faisions l'extirpation de la lésion linguale. Les suites opératoires étaient ainsi notablement simplifiées.

Nous ne nous arrêterons pas sur la *voie transmaxillaire*. Préconisée par Roux et Sédillot, elle consiste dans la section médiane ou paramédiane du maxillaire. Quelques-uns y ont adjoint la résection partielle du maxillaire. Ces techniques sont généralement abandonnées dans la grande majorité des cas.

La plupart des chirurgiens ont adopté aujourd'hui la *voie buccale*, qu'avait préconisée Whitehead, qu'ont vulgarisée en Angleterre Butlin et en France Poirier. En l'élargissant, si nécessaire, par l'incision commissurale de Jæger, qui sectionne la joue de la commissure labiale au bord antérieur du masséter, on a un jour suffisant pour aller jusqu'à la base de la langue. J'ai enlevé par cette voie des cancers de la base de la langue et même réséqué la partie inférieure du pilier antérieur du voile. Il suffit d'attirer la langue fortement en avant, s'amarrant avec des pinces de Museux non seulement sur la pointe, mais aussi en arrière des lésions. Un point qui me semble capital, c'est de ne pas placer de pinces au niveau même de l'épithélioma et de ne les mettre qu'au niveau d'une muqueuse saine, de manière à éviter tout danger de greffe cancéreuse au cours de l'opération.

Cette ablation par les voies naturelles est incontestablement l'opération de choix, toutes les fois que la langue n'est pas fixée au plancher et se laisse facilement attirer en avant.

Lorsqu'il s'agit d'épithéliomas du segment antérieur de la langue, l'opération est des plus simples. Il suffit d'exciser la partie malade en dépassant largement ses limites, assurant l'hémostase en réunissant la muqueuse dorsale à celle de la face inférieure par des anses de catgut que l'on place très facilement avec des aiguilles courbes montées sur un porte-aiguille. Dans quelques cas seulement on a à pincer et à lier une artériole.

Lorsqu'on doit enlever un segment de la langue voisin de sa base, comme au cours de l'opération du sang peut s'écouler dans les voies aériennes, il est prudent de commencer par pratiquer, avec la canule-trocart de Butlin-Poirier, une laryngotomie intercrico-thyroïdienne et de tamponner fortement le pharynx avec de la gaze iodoformée.

L'anesthésie, que dans le premier cas nous pratiquons avec le dispositif imaginé par Ombrédane, insufflation de chloroforme, à l'aide d'une soufflerie de thermocautère, par une sonde nasale dont l'extrémité se trouve dans le pharynx, est, dans le deuxième cas, pratiquée par la canule trachéale.

Une dizaine de jours après cette glossectomie, on fait l'évidement ganglionnaire du cou. Comme la sangle du mylo-hyoïdien a été conservée, le foyer cervical ne risque pas d'être infecté par le contenu buccal ; la guérison s'obtient très simplement et sans la moindre suppuration.

Curiethérapie. — Les applications de radium en surface n'ont donné que des mécomptes. Aussi actuellement tout le monde est d'accord pour faire des applications en profondeur. L'introduction de tubes nus, chargés d'émanation, placés à l'intérieur de la tumeur à l'aide de fins trocarts et laissés en place, a été pratiquée en particulier à New-York au Memorial Hospital. Nous n'y avons jamais eu recours et utilisons des aiguilles chargées de radium. Ces aiguilles en platine ont une épaisseur de paroi de $0^{mm},6$, ce qui assure une filtration des rayons et ne laisse passer que les rayons γ. Proust et de Nabias emploient des tubes de 1 centimètre de long, ayant une paroi épaisse de 1 millimètre, ce qui arrête même les γ mous ; pour introduire ces tubes, ils se servent d'un trocart spécial.

Quel que soit l'appareil radifère employé, il y a un certain nombre de précautions à prendre. Comme toutes les fois qu'on veut traiter par curiethérapie une tumeur, il est nécessaire, en présence d'un cancer de la langue, d'irradier également les diverses parties de la région malade. Il faut créer, dans la masse néoplasique et autour d'elle, des foyers multiples d'irradiation, espacés de 1 à 2 centimètres. Pour y arriver, nous employons une série d'aiguilles de longueur variable, les unes longues enfoncées d'avant en

arrière dans l'épaisseur de la tumeur, les autres plus courtes en dedans et en dehors d'elle, perpendiculairement au grand axe de la langue. Craignant l'infection des parties profondes à la suite de l'introduction d'aiguilles au niveau même de l'ulcération, nous piquons toujours la muqueuse voisine saine et poussons ensuite l'aiguille dans l'épaisseur de la tumeur. Nous la fixons en passant à travers la muqueuse les fils qui lui sont attachés et que nous nouons au-dessus.

En principe, comme on estime que pour détruire un cancer il faut que le néoplasme reçoive 2 à 3 millicuries par centimètre carré, comme 1 milligramme de radium élément ne donne que 0,18 millicurie en vingt-quatre heures, il faut continuer l'application pendant huit à dix jours.

On laissera donc en place pendant ce temps des aiguilles contenant, suivant leur longueur, 1, 2, 3, 4 milligrammes de radium élément et on les espacera de 1 centimètre à 1 cm, 5 environ. De cette manière, on obtient une irradiation sensiblement égale de toutes les parties de la tumeur, chacun des foyers donnant à son contact immédiat une forte irradiation qui, à une certaine distance, est plus faible mais vient s'ajouter à celle émanée de l'aiguille voisine.

***

Résultats. — La mortalité immédiate est d'environ 10 p. 100 : 20 morts sur 197 cas dans la statistique de Butlin qui traite tous ses malades par l'opération sanglante, 16 morts sur 156 cas dans la statistique de l'Institut Curie publiée par Roux-Berger et O. Monod, où presque tous les malades ont été traités par curiethérapie, soit 10,3 p. 100. Au point de vue éloigné, sur 146 cas suivis de trois à vingt-deux ans, Butlin en trouve 55 restant guéris, soit 38 p. 100 ; à l'Institut Curie, sur 287 malades, Roux-Berger et Monod relèvent 77 guérisons, 26,07 p. 100. Il est juste de dire que le nombre des guérisons a été en augmentant à mesure que la technique s'est perfectionnée et que le nombre des guérisons lointaines semble même aujourd'hui plus élevé qu'après l'intervention sanglante. Si en bloc la statistique de l'Institut Curie ne donne que 26,07 p. 100 de guérisons, on voit, en la divisant en deux parties, qu'à la suite de perfectionnements apportés à la technique, ils se sont sensiblement améliorés. De 11,3 p. 100 avant 1920, les guérisons ont été obtenues dans 38,9 p. 100 dans les années ultérieures.

***

Conclusions. — Nous avons successivement exposé les divers traitements auxquels on a eu recours dans le cancer de la langue et les résultats obtenus. Que pouvons-nous conclure?

Un premier fait se dégage immédiatement de l'observation suivie des malades, c'est que, pour obtenir de bons résultats, *il faut opérer précocement.* On peut même aller plus loin et faire quelquefois un *traitement prophylactique* du cancer de la langue. Dans bien des cas, ainsi que nous l'avons vu, le cancer de la langue se développe chez des syphilitiques fumeurs au niveau de plaques de leucoplasie. Certes, on peut voir des plaques laiteuses de la langue persister pendant des années et des années sans qu'il en résulte le moindre inconvénient. Mais il en est d'autres qui se modifient, qui subissent la transformation épithéliomateuse. Aussi, lorsqu'une de ces plaques blanches s'épaissit, devient dure, coriace, il faut se méfier. S'il se développe à son niveau un bourgeonnement papillomateux, il y a de grandes probabilités pour qu'elle soit en voie de transformation cancéreuse ; s'il se fait, en un point, un épaississement sous forme de pastille dure ou s'il se creuse à son niveau une crevasse persistante et saignante, le cancer est presque certain. Dans tous ces cas, il y a lieu, sans attendre, de décortiquer la portion malade, ce qui se fait très simplement après anesthésie locale, et ce qui suffi pour guérir le malade.

Nous conseillons d'enlever de même les petites tumeurs dures, saillantes à la surface de la langue. Malgré l'absence d'ulcération, la limitation exacte de la tumeur, il s'agit quelquefois, comme le microscope nous l'a montré, d'épithéliomas au début.

Lorsque le cancer est confirmé, à quel mode de traitement devons-nous nous adresser? Opération sanglante? Curiethérapie? Les avis sont partagés.

Pour les adénopathies, nous n'avons pas d'hésitation et conseillons l'ablation chirurgicale toutes les fois qu'elle est techniquement possible, n'hésitant pas, dans les cas où l'on a quelques doutes sur la totalité de l'ablation des parties malades, à la faire suivre de séances de radiothérapie profonde ; ou mieux, de l'application d'un collier chargé de radium.

Pour le traitement de la lésion linguale, nous sommes moins absolu, des différences existant entre les divers cas.

Lorsque l'épithélioma est petit, lorsqu'il est superficiel, papillomateux, alors même qu'il

forme un chou-fleur dans la cavité buccale, s'il n'y a pas d'induration sous-jacente, nous faisons, par voie buccale, l'ablation large au bistouri. La guérison est plus rapide, plus simple, moins pénible que celle obtenue par les traitements curiethérapiques qui s'accompagnent de gonflement, de glossite, parfois de sphacèle partiel des parties.

Lorsqu'au contraire on se trouve en présence d'une forme infiltrante, d'une ulcération à fond sanieux, grisâtre, à bords éversés, à base indurée, *a fortiori* dans les cas où le malade ne peut parfaitement tirer la langue, ce qui indique une infiltration dans les muscles, nous préférons nous adresser à la curiethérapie qui permet d'avoir une action considérable en profondeur sans déterminer de délabrements. Il est même curieux de voir ces malades guéris ne présenter aucune déformation apparente de la langue.

Le traitement curiethérapique expose toutefois à des accidents lorsque l'épithélioma s'est infiltré jusqu'au voisinage immédiat des gencives. En pareils cas, il y a à craindre la radio-nécrose du maxillaire après l'application de radium. Aussi peut-il être nécessaire de commencer par réséquer l'os, ménageant toutefois, si possible, le bord inférieur de l'os pour conserver l'arc mandibulaire et de ne faire l'application de radium qu'après cette résection.

Lorsque tout le plancher est pris, lorsqu'il existe, au niveau du cou, des masses ganglionnaires ulcérées, mi-cancéreuses, mi-infectées, il n'y a plus qu'à chercher à soulager le malade par l'application locale de poudres antiseptiques et analgésiantes, par la section ou l'alcoolisation du nerf maxillaire inférieur, enfin par la ligature de la carotide lorsqu'il y a des hémorragies graves. C'est dire que nous ne pouvons pour ainsi dire plus rien quand le cancer a pris une grande extension, et que par conséquent, dans ce cancer, plus peut-être encore que dans d'autres, il est nécessaire d'opérer de bonne heure et de ne jamais faire, en cas de doute, de traitement dit d'épreuve.

TRAITEMENT CHIRURGICAL DES GRANDES HÉMORRAGIES GASTRO-DUODÉNALES (1)

PAR

le Pr Bernard CUNÉO

Professeur de clinique chirurgicale à l'Hôtel-Dieu.

Messieurs,

Il y a deux sortes d'hémorragies gastro-duodénales : 1° les grandes hémorragies, encore désignées sous le nom un peu incorrect mais très expressif d'hémorragies aiguës ; 2° les petites hémorragies répétées que l'on appelle, par opposition aux premières, les hémorragies chroniques.

Ces petites hémorragies peuvent par leur répétition, on pourrait dire parfois par leur continuité, arriver à mettre les jours du malade en danger et exigent un traitement chirurgical. Mais ni le moment de l'intervention, ni la nature de celle-ci ne prêtent à beaucoup de discussions. Aussi les laisserai-je complètement de côté pour ne parler que des grandes hémorragies qui, par leur brusquerie, leur abondance, leur résistance au traitement médical, exigent du chirurgien une décision immédiate qui ne laisse pas souvent que d'être très embarrassante.

Je crois inutile d'insister sur les caractères cliniques de ces grandes hémorragies. Si les hémorragies chroniques qui ne se traduisent souvent pas par des vomissements peuvent passer inaperçues et exigent un examen minutieux des selles et l'emploi à cet effet de procédés de laboratoire souvent délicats, les grandes hémorragies se traduisent par d'abondantes hématémèses que suivent au bout de quelques heures des selles noires d'un aspect caractéristique.

Le seul point embarrassant dans ces cas est l'appréciation de la quantité de sang perdu. La mesure du sang vomi ne peut donner aucune indication, parce qu'il est difficile d'être fixé sur l'importance des sécrétions liquides, mélangées au sang, et que l'on ignore la proportion du sang rejeté par vomissement et évacué par les selles.

L'examen clinique du malade (degré de décoloration, rapidité du pouls, etc.) donne des éléments d'appréciation dont la valeur est loin d'être négligeable, mais c'est encore l'examen du sang (numération globulaire et mesure de la teneur en

(1) Conférence faite par M. le professeur BERNARD CUNÉO, le dimanche 17 janvier 1931, dans le service de clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de M. le professeur Carnot.

hémoglobine) qui fournira les données les plus précises sur l'importance de l'hémorragie. Le degré de l'anémie consécutive à ces grandes hémorragies gastriques est d'ailleurs considérable. Il n'est pas rare de voir le nombre des hématies tomber au voisinage d'un million par millimètre cube, et la proportion d'hémoglobine baisse parallèlement. Il est dangereux d'opérer les malades ayant un taux d'hémoglobine au-dessous de 50 p. 100.

* * *

Le chirurgien appelé pour une gastrorragie abondante ne peut pas se désintéresser de la cause de l'hémorragie, parce que la nature de la lésion peut influer considérablement sur la conduite à suivre.

Nous n'avons pas l'intention de vous exposer l'étiologie des hémorragies gastro-duodénales. Nous nous bornerons à vous indiquer parmi les différentes causes de gastrorragies, celles dont la nature suffit à elle seule pour contre-indiquer toute intervention.

Citons d'abord les gastrorragies post-opératoires, lorsque l'opération, quel que soit son siège, a eu comme conséquence une infection générale. Ces cas se confondent pratiquement avec les autres cas d'infection générale, d'origine variée. Bien que les infections générales déterminent le plus souvent des hématémèses peu abondantes, il existe un certain nombre d'observations où l'on a noté des hémorragies très importantes. Il semble que, dans ces cas, il se soit produit soit une oblitération artérielle, par embolie ou par artérite oblitérante, soit une thrombo-phlébite, avec production d'infarctus dans l'un et l'autre cas. Je sais bien que l'on a pu intervenir dans des lésions du même ordre siégeant sur les vaisseaux mésentériques, mais le segment gastro-duodénal du tube digestif semble peu favorable à des tentatives analogues à celles que l'on a pu faire sur l'intestin.

Les gastrorragies d'origine hépatique échappent également à l'action du chirurgien. Parmi les affections hépatiques susceptibles de provoquer des hémorragies gastriques, je ne retiendrai que la cirrhose atrophique (type Laennec). On a signalé au cours de celles-ci des hémorragies extrêmement abondantes, pouvant même provoquer très rapidement la mort. Kiraly (1), dans sa thèse, en cite plusieurs observations. On sait que ces hémorragies sont attribuées à une rupture des veines cardio-œsophagiennes qui représentent une voie de retour du sang porte dans le système cave et qui à ce titre sont très dilatées dans la cirrhose atrophique. Il est à noter que les observations de ce genre sont pour la plupart assez anciennes et antérieures à l'époque où Banti a fait connaître le syndrome qui porte son nom. On peut se demander si nombre de cas se rattachant à la maladie de Banti n'ont pas été regardés à tort comme des cas de cirrhose.

Il existe en effet une affection de la rate au cours de laquelle des hémorragies gastro-intestinales très abondantes se produisent fréquemment. Nous faisons allusion à la maladie dite de Banti, qu'on qualifie plutôt aujourd'hui du nom de syndrome, et cela non sans quelque raison, car rien ne prouve que tous ces cas qui semblent avoir une parenté clinique reconnaissent une étiologie commune.

Cliniquement, il s'agit de malades, présentant avant tout une splénomégalie, qui peut atteindre des dimensions considérables. Ultérieurement on constate une hypertrophie du foie et de l'ascite. Les hémorragies gastriques et intestinales déterminées par des lésions d'endo phlébite du système porte peuvent se montrer à tous les stades de la maladie. La gastrorragie est parfois le symptôme qui attire le premier l'attention, comme dans le cas de Lecène (2), et c'est alors que peut facilement se produire une erreur de diagnostic.

Vous connaissez les discussions auxquelles a donné lieu l'étiologie de cette affection. Sa nature mycosique, affirmée par Nanta et acceptée par Grégoire et par Lecène, a été formellement niée par Langeron, qui a démontré que les figures pseudo-aspergillaires étaient dues à des précipités de sels ferriques. D'autre part, Askanazy (cité par Petridis) attribue la splénomégalie (au moins dans sa variété égyptienne) à un parasite spécial, le *Schistosomum Mansonii*. Une étiologie analogue peut-elle être admise pour les cas observés en Europe? Il est pour l'instant impossible de l'affirmer et, malgré la ressemblance clinique des cas observés, rien ne permet pour l'instant d'être certain qu'ils ressortissent tous à une étiologie commune.

Si j'ai cru nécessaire de vous rappeler brièvement ce chapitre encore mal connu, c'est pour bien vous montrer que, dans les gastrorragies de cette origine, il ne faut jamais intervenir sur l'estomac. La seule thérapeutique rationnelle est la splénectomie. Encore faut-il savoir que celle-ci ne peut amener la guérison que lorsqu'elle est pratiquée avant la production des lésions vasculaires extraspléniques. La splénectomie semble sans action sur ces lésions et, jusqu'à nouvel ordre, loin

(1) KIRALY, Traitement des hémorragies gastro-duodénales aiguës (*Thèse de Paris*, 1929).

(2) LECÈNE, *Bull. et mém. Soc. N. Ch.*, mai 1925.

de constituer une indication opératoire, les hémorragies gastriques paraissent au contraire constituer une contre-indication de la splénectomie (1).

Nous arrivons maintenant au cœur de notre sujet en abordant les hémorragies ayant leur origine dans une lésion des tuniques gastro-duodénales.

Mais, ici encore, il y a lieu de procéder à une élimination.

Des gastrorragies abondantes peuvent reconnaître comme cause un néoplasme de l'estomac. On les a signalées dans les névromes et dans les cas exceptionnels d'angiomes gastriques. Bien qu'on ait pu noter des hémorragies violentes et même mortelles au cours de l'évolution d'un cancer gastrique, celui-ci n'amène généralement que des saignements de petite ou de moyenne abondance. Une hémorragie grave au cours d'un cancer gastrique diagnostiqué devrait d'ailleurs être considérée comme n'étant pas susceptible d'un traitement chirurgical.

En réalité, les hémorragies qui nous intéressent surtout sont celles qui viennent d'une ulcération chronique, non néoplasique, de l'estomac.

Une ulcération minime et superficielle peut entraîner une hémorragie abondante de la plus grande gravité. C'est du moins ce qui est généralement admis depuis la retentissante communication de Dieulafoy à l'Académie de médecine (1898, et *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 1898). Dieulafoy insistait sur les dimensions minuscules de l'ulcération qu'il baptisait *exulceratio simplex* et recommandait l'intervention chirurgicale immédiate et l'hémostase directe du vaisseau saignant après large gastrotomie. Il est cependant à noter que ce ne fut pas la conduite qui fut suivie, au moins dans sa première observation. Car le malade ne vint à l'hôpital que plusieurs jours après l'hémorragie et *parce qu'il se sentait affaibli*.

Dans un cas du même ordre, M. Hartmann (2) pratiqua une gastro-entérostomie. Son malade succomba à la suite d'une deuxième hémorragie. A l'autopsie, M. Hartmann eut beaucoup de mal à trouver l'ulcération qui était minuscule; il put cependant cathétériser avec un crin de Florence le vaisseau dont l'ouverture avait entraîné la mort.

Dans d'autres cas où le diagnostic clinique d'*exulceratio simplex* avait été porté, il fut impossible de trouver l'existence d'une lésion ulcéreuse de la muqueuse, malgré une hémorragie assez abondante pour entraîner une issue mortelle.

D'autre part, Delore, Comte et Labry (3) publient deux observations de gastrorragies où il existait seulement une dilatation considérable des artères de l'estomac, et donnent à cette lésion le nom d'estomac vasculaire pulsatile. Il s'agit vraisemblablement d'un cas analogue à ceux signalés déjà en 1910 par White sous le nom de gastrotaxis et pour lesquels il admettait une perméabilité anormale des vaisseaux gastriques sans altération de la muqueuse.

Nous passons ainsi progressivement de l'exulcération à peine visible aux cas où la muqueuse est intacte et où l'hémorragie semble dépendre avant tout d'une altération primitive des parois vasculaires.

Que conclure de tout cela, sinon que l'*exulceratio simplex*, si tant est qu'elle existe, est une lésion exceptionnelle et que les cas où il se produit des hémorragies graves avec une muqueuse macroscopiquement saine doivent plutôt être rattachés à une ulcération des parois vasculaires dépendant elle-même d'une maladie générale, comme l'hémophilie par exemple ou toute autre affection du même ordre.

En raison de la rareté de pareils faits, on est presque autorisé à n'en tenir compte que dans une bien faible mesure, et lorsqu'on sera appelé auprès d'un malade présentant une hémorragie aiguë grave, on devra penser avant tout à l'existence d'un ulcère rond, d'autant qu'il est rare que celui-ci puisse évoluer pendant une période plus ou moins longue, sans provoquer des troubles subjectifs susceptibles d'attirer l'attention.

Les hémorragies graves ne proviennent d'ailleurs pas forcément d'un ulcère de grandes dimensions. On a vu des hémorragies abondantes causées par des ulcères peu étendus. Il suffit que le fond de l'ulcère atteigne la sous-muqueuse pour qu'un vaisseau d'un certain calibre puisse être ouvert et donner lieu à une grosse hémorragie même par une simple ouverture latérale. Les contractions de la tunique musculaire, la digestion immédiate de la fibrine expliquent facilement les difficultés de l'hémostase spontanée. Lorsqu'il s'agit d'un ulcère calleux, dans lequel l'ulcération a dépassé les limites des tuniques gastriques, l'hémorragie peut avoir comme source des vaisseaux très importants comme les arcades des courbures, les vaisseaux pancréatiques, voire même la gastro-duo-

(1) Dans le cas de Lecène, la splénectomie n'a pas empêché le malade de mourir, cinq mois et demi après, d'une hémorragie gastrique.

(2) HARTMANN, Chirurgie de l'estomac et du duodénum, 1928, p. 27.

(3) DELORE, COMTE et LABRY, *Presse médicale*, 1926, n° 6, p. 83.

dénale, la splénique et même l'artère hépatique.

On conçoit que, dans des cas de ce genre, l'hémorragie puisse entraîner la mort en quelques instants.

***

Cette trop longue étude des causes possibles de la gastrorragie nous montre les difficultés de la thérapeutique chirurgicale.

Nous avons indiqué, chemin faisant, quelle était la conduite du chirurgien dans les hémorragies de cause extragastrique, si l'on peut ainsi parler. Voyons maintenant ce qu'il doit faire en face d'une hémorragie due à une lésion primitive de la paroi gastrique et plus particulièrement d'une hémorragie relevant d'un ulcère chronique, ce qui est le cas habituel.

Le problème qui se pose est le suivant : faut-il opérer sur-le-champ? faut-il gagner du temps et s'efforcer d'opérer après la période critique?

La première solution paraît au premier abord la plus naturelle. Elle répond à la conduite généralement suivie par le chirurgien en face d'une hémorragie, quels qu'en soient le siège et la cause : réaliser le plus vite possible une hémostase directe en liant le vaisseau qui saigne, au niveau même du point où se produit l'hémorragie.

On sait cependant qu'en dehors même du cas des hémorragies gastriques, cette formule simpliste n'est pas toujours réalisable. Il serait facile de le montrer en choisissant des exemples. Mais limitons-nous à l'estomac. Le moyen le plus simple d'assurer une hémostase directe, c'est de pratiquer une large ouverture de l'estomac, et après avoir trouvé le point qui saigne, d'appliquer une ligature ou une suture hémostatique au niveau de ce point.

Cette manière de faire a été préconisée et employée dans un certain nombre de cas. Savariaud, dans sa thèse, a minutieusement décrit la technique qu'il convient de suivre en pareil cas. Le ventre ouvert par une laparatomie médiane sus-ombilicale, on découvre l'estomac généralement distendu par le sang qu'il contient. On pratique une large gastrotomie par une incision pratiquée sur la face antérieure, à égale distance des deux courbures. Des champs sont soigneusement fixés aux lèvres de l'incision pour protéger la cavité péritonéale, déjà mise à l'abri par des compresses isolant l'estomac des organes voisins. Un grand lavage à l'eau chaude évacue le contenu gastrique. On emploierait de préférence aujourd'hui l'évacuation à l'aide d'une pompe électrique avec canule spéciale.

L'estomac est alors examiné. Des valves vaginales de largeur et de longueur variées facilitent cet examen. Plusieurs chirurgiens ont insisté avec raison sur la nécessité d'un éclairage parfait. Si l'éclairage si répandu aujourd'hui du scialytique était insuffisant, on pourrait le compléter par la lumière d'un projecteur, par des ampoules stérilisées introduites dans la cavité gastrique ou tout autre procédé du même genre.

De même la main de l'opérateur ou d'un aide introduite par une brèche du petit épiploon ou du ligament gastro-colique pourrait au besoin repousser en avant la paroi postérieure de l'estomac et même réaliser un véritable retournement de l'organe extériorisant la presque totalité de la surface muqueuse de celui-ci.

Malheureusement, malgré cette abondance de moyens, dont le nombre même permet de suspecter l'efficacité, il n'est pas rare que le chirurgien ne soit pas arrivé à découvrir la source de l'hémorragie, soit qu'il soit tombé sur un de ces cas d'exulcération minuscule, soit que le hasard ou même l'exécution des manœuvres que je viens de décrire aient arrêté temporairement l'hémorragie.

Dans d'autres cas, la multiplicité des manœuvres, le frottement des valves maniées avec une insuffisante douceur, déterminent des érosions qui se mettent à saigner, et ici se pose un autre problème, celui de savoir quelle est, de toutes ces sources hémorragiques, celle qu'il convient de traiter.

Mais, admettons qu'un heureux concours de circonstances permette la découverte rapide d'un ulcère bien caractérisé, que l'hémorragie continue à se produire soit sous la forme d'un suintement se faisant en un point bien localisé, soit sous celle d'un petit jet artériel. Il faut maintenant l'arrêter. Ne comptons pas sur la mise en place d'une pince qui déchirera les tissus et aggravera le saignement. Mieux vaut encercler à distance le point qui saigne par un point d'enfouissement, circulaire et serrer ensuite ce fil. On aura soin, est-il besoin de le dire, d'éviter l'emploi d'un catgut destiné à être trop rapidement digéré, et on emploiera un fil non résorbable. Mais cette manœuvre n'est pas toujours exécutable, et lorsqu'on se reporte aux comptes rendus des opérations pratiquées, on peut voir que le chirurgien a dû souvent avoir recours, faute de mieux, à la thermo-cautérisation, à l'électro-coagulation ou tout autre procédé analogue.

Inutile de faire observer que même avec une jéjunostomie, toute tentative de marsupialisation suivie de tamponnement ne pourrait aboutir qu'à un désastre.

Voici donc une opération, d'une exécution technique délicate, dont le moins qu'on puisse dire est qu'elle risque d'infecter le péritoine,

d'être d'une exécution assez longue et surtout d'être inefficace.

Or, sur quel malade va-t-elle être pratiquée? sur un sujet saigné à blanc, dont une transfusion pré-opératoire unique a pu à peine augmenter la résistance. Il est inutile d'insister sur le peu de résistance qu'offrent, tant au shock qu'à l'infection, les malades ayant perdu une grande quantité de sang. Seule peut leur convenir une opération brève et efficace. Ce n'est pas le cas de la gastrotomie.

C'est dire que le chirurgien est exposé à laisser son opéré sur la table d'opération et à voir l'hémorragie s'arrêter d'une façon qu'il n'escomptait certainement pas en opérant.

Et cependant, si l'on s'en rapporte aux faits publiés, la gastrotomie d'urgence serait susceptible de donner des succès.

C'est ainsi que Cazin, dans un rapport à la Société des chirurgiens de Paris sur une observation du Dr Houillon, a réussi une série de 25 opérations de gastrotomies d'urgence avec hémostase directe de la région saignante. Ces 25 opérations comportent 23 succès et 2 morts survenues chez des malades qui étaient dans un état désespéré.

D'autre part, Kraft fait 5 gastrotomies d'urgence. En éclairant la cavité gastrique à l'aide du gastroscope de Roswing, il découvre dans tous les cas la source de l'hémorragie qu'il peut arrêter. Quatre de ses opérés guérissent ; un seul succombe aux suites d'une brûlure.

Mais, lorsqu'on étudie de près les observations publiées, on constate que dans nombre d'entre elles, l'opération n'a pas eu le caractère d'urgence que l'auteur veut bien lui donner. On remarque notamment que dans beaucoup de cas l'état de l'estomac n'est pas signalé; dans d'autres, même, il est mentionné que l'estomac ne contient pas de sang, ce qui prouve qu'au moment de l'intervention, l'hémorragie était arrêtée.

D'autre part, les échecs sont loin d'être rares. Parmi ceux-ci, citons d'abord les cas de mort survenant pendant l'intervention ou peu après celle-ci, avec ou sans reproduction de l'hémorragie. Il faut également signaler les nombreuses observations où il fut impossible de trouver la source de l'hémorragie [Hartmann (1), Lindner, etc.]

Encore est-il permis de penser que beaucoup d'observations analogues n'ont pas été publiées. Je peux personnellement citer un cas où je fis une gastrotomie d'urgence pour des hématémèses successives très abondantes. J'ouvris l'estomac sans découvrir le point qui saignait et la malade succomba quelques heures après l'intervention.

Il importe d'ailleurs de remarquer que la gastrotomie n'est pas toujours l'opération qui a été pratiquée dans les cas opérés d'urgence.

Dans certains cas où l'ulcère était reconnaissable à l'examen extérieur de l'estomac, on a pu procéder à l'exérèse ou à la destruction de l'ulcère par la cautérisation ignée, suivie de l'enfouissement. Cette intervention, qui me paraît d'ailleurs en l'espèce de beaucoup la plus logique, a donné d'assez nombreux succès.

Je considère également comme très supérieure à la gastrotomie la ligature des artères des courbures au niveau de la zone où se trouve l'ulcère.

Mais je dois faire observer que ces deux procédés ne sont applicables que lorsqu'on peut découvrir l'ulcère par l'examen extérieur, ce qui n'est pas toujours le cas.

Les opérations de dérivation, jéjunostomie ou gastro-entérostomie, qui ne peuvent avoir qu'une action indirecte, donnent des résultats beaucoup moins favorables. Si Albers a pu guérir 4 malades sur 5 après gastro-entérostomie ou jéjunostomie, c'est peut-être parce qu'il avait adjoint à ces interventions les ligatures extérieures. Graf fait 3 jéjunostomies avec 3 décès. Lemp a une guérison sur 3 jéjunostomies. Il en est de même de la gastro-entérostomie. Petren cite 9 cas de gastro-entérostomie qui resaignent après l'opération et l'hémorragie entraîne la mort de 4 des opérés. Nous pourrions multiplier sans peine les cas analogues où la gastro-entérostomie, employée comme intervention d'urgence, a été suivie au bout soit de quelques heures, soit de quelques jours, d'une hémorragie mortelle.

Comme on le voit, l'examen critique des cas opérés ou soi-disant opérés d'urgence est loin de donner des conclusions certaines. De plus, il importe de remarquer que lorsqu'on se reporte aux statistiques, ne portant que sur les malades soumis exclusivement au traitement médical, la mortalité n'est en réalité que de 3 p. 100 environ. Si les interventions ne portaient que sur cette minorité, il est évident que tout succès serait une importante victoire. Mais en est-il réellement ainsi? Si bien prise que soit une observation, il est bien difficile d'apprécier d'après elle le degré exact de l'état de gravité d'un malade. Il est probable, pour ne pas dire certain, que nombre de malades, donnés comme opérés *in extremis*, fussent peut-être guéri sans opération.

En résumé, en laissant de côté les objections théoriques pour ne se baser que sur l'examen des

(1) HARTMANN, Travaux de chirurgie clinique, 1re et 7e séries.

observations, il ne semble pas que l'opération d'urgence, quel que soit d'ailleurs le mode d'intervention, ait donné des résultats bien encourageants.

Aussi la plupart des chirurgiens sont-ils aujourd'hui d'accord pour intervenir secondairement, après avoir remonté le malade et en profitant du mieux temporaire que l'on peut obtenir assez facilement et assez vite dès que l'hémorragie est passagèrement arrêtée.

Mais qui dit opération secondaire ne dit pas opération tardive. Evidemment, lorsque l'hémorragie est arrêtée et que le malade se remonte progressivement, il n'y a pas lieu de se presser. Mais trop attendre serait imprudent. Une nouvelle hémorragie peut toujours survenir qui emportera le malade.

Bien entendu, on ne peut fixer un délai d'une durée précise. En réalité, on se trouve toujours en face d'un cas d'espèce. La meilleure formule me paraît être la suivante : opérer dès qu'on aura l'impression que le malade sera en état de supporter l'opération qu'on a l'intention de pratiquer.

Dans la grande majorité des cas, c'est la gastroentérostomie qui constitue l'opération de choix et, sauf indications spéciales, on fera une gastroentérostomie postérieure. S'il s'agit d'un ulcère duodénal, je conseille de compléter la gastroentérostomie par une exclusion, malgré les inconvénients possibles de celle-ci. Cette exclusion sera faite par un procédé rapide, ligature par un fil non résorbable ou par un tendon conservé avec enfouissement du lien circulaire par quelques points séro-séreux. La production ultérieure d'un ulcère de la bouche est une complication éloignée qui ne doit pas compter à côté des assurances que donne l'exclusion en ce qui concerne la suppression du passage des aliments et du suc gastrique sur l'ulcération. On pourra toujours pratiquer ultérieurement une antrectomie secondaire pour diminuer les chances de production de l'ulcère peptique.

D'autre part, je conseille formellement, surtout dans les cas où l'ulcère a été repéré, de pratiquer une hémostase temporaire de la région qu'il occupe, soit par une quadruple ligature des arcades marginales, soit par la ligature des vaisseaux émanant des arcades et se dirigeant vers l'ulcère. Dans certains cas d'ulcères de la face postérieure du pylore, la ligature de la gastro-duodénale peut être également indiquée.

Il est difficile de démontrer que c'est à ces ligatures qu'il faut attribuer l'arrêt de l'hémorragie. Je dois dire que, dans tous les cas où je les ai pratiquées, je n'ai jamais eu de récidive de l'hémorragie. Albers a fait la même constatation. Ce temps opératoire est d'une exécution trop facile et trop rapide pour que l'on hésite à le pratiquer.

Il ne faut cependant pas se dissimuler qu'il est des cas où la gastro-entérostomie avec ligatures complémentaires ne saurait donner de résultat. C'est ce qui arrive lorsque l'hémorragie provient d'une artère extragastrique, saignant au fond d'un ulcère ayant perforé les tuniques de l'estomac. Il s'agit le plus souvent, dans ces cas, d'une artère pancréatique.

La seule opération logique serait alors la gastrectomie. Malheureusement, il s'agit généralement d'un ulcère calleux adhérent à la face postérieure de l'arrière-cavité des épiploons et dont l'ablation n'est ni facile, ni rapide. Cependant, comme cette opération est la seule chance de salut, il ne faudrait pas hésiter à la pratiquer.

Faut-il aller plus loin et dire avec certains chirurgiens que la gastrectomie est, en tant qu'intervention hémostatique, l'opération de choix? Théoriquement, cette manière de voir serait défendable, si l'état du malade ne jouait un rôle important dans le choix de l'intervention. Or, il faut bien reconnaître que même pour un chirurgien entraîné à la chirurgie gastrique, la gastrectomie, dont la durée dépasse souvent une heure, est beaucoup plus shockante qu'une gastro-entérostomie, qui peut être faite en quelques minutes et se prête mieux que la gastrectomie à l'emploi de l'anesthésie locale.

Cependant il n'est pas douteux qu'entre les mains de certains chirurgiens, la gastrectomie, surtout pratiquée à l'anesthésie locale, n'a peut-être pas la gravité qu'on lui prête. Finsterer (1) (1927), dans 28 cas de résections précoces, c'est-à-dire pratiquées dans un délai de quatre à quarante-huit heures, n'a pas eu une seule mort. Dans 31 cas d'opérations tardives, c'est-à-dire pratiquées du troisième au quatorzième jour, 31 résections ont donné 22 guérisons et 9 morts. Ici comme toujours, le danger vient plutôt de l'état du malade que de l'opération elle-même, et s'il ne faut pas opérer trop tôt un malade encore sous le coup du shock hémorragique, il ne faut pas non plus attendre qu'il soit trop épuisé par des hémorragies répétées.

Comme vous le voyez, le traitement chirurgical des grandes hémorragies gastro-duodénales soulève de nombreux problèmes, parfois bien difficiles à trancher. Nous pensons pourtant qu'il est

(1) Cité par FRANÇOIS, Les hémorragies aiguës de l'estomac et du duodénum (*Thèse de Bordeaux*, 1927).

possible d'indiquer la conduite qu'il convient de tenir :

Il faut s'efforcer avant tout de faire le diagnostic de la cause de l'hémorragie, pour éviter de pratiquer une intervention gastrique dans le cas d'une hémorragie relevant d'une cause générale ou d'une affection ne siégeant pas au niveau de l'estomac.

Si l'hémorragie relève bien d'une affection ulcéreuse de l'estomac, il faut éviter autant que possible d'intervenir d'extrême urgence chez un malade épuisé par l'hémorragie et dont toute tentative opératoire ne pourra que hâter la fin.

Poursuivre avec confiance le traitement médical, remonter le malade, user largement de la transfusion; puis opérer dès que l'on pourra le faire avec sécurité, en pratiquant le plus souvent une gastro-entérostomie avec ligatures extérieures des artères, irriguant la région où siège la source présumée de l'hémorragie, ou une gastrectomie, si l'on est entraîné à cette intervention et si l'on estime que le malade est en état de la supporter.

NÉOPLASMES INTESTINAUX AU NIVEAU D'ADHÉRENCES APPENDICULAIRES (1)

PAR

le Pr Paul CARNOT

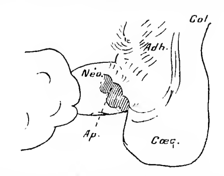
Nous avons observé, cliniquement et anatomiquement, deux cas de néoplasmes sténosants de l'intestin, iléo-valvulaire l'un, colique l'autre, développés au niveau d'anciennes adhérences appendiculaires : dans les deux cas, l'appendice adhérent s'était cancérisé et avait inoculé le segment intestinal contigu.

Nous n'avons, jusqu'ici, relevé dans la littérature aucun cas analogue : mais la constatation de ces deux faits par un seul observateur nous donne à penser qu'ils ne doivent pas être uniques. Ils prêtent à quelques considérations sur les méfaits tardifs des symphyses appendiculaires, constituant des états chroniques d'irritation précancéreuse.

L'un de nos cas, observé avec Jacques Dumont, a été déjà publié comme un exemple de cancer iléo-valvulaire (*Soc. méd. hôp.*, 26 juillet 1912).

Il s'agissait d'une femme de soixante-deux ans, entrée à l'hôpital Tenon pour crises d'obstruction intestinale. Elle ne signalait pas d'appendicite antérieure. Depuis un an, elle avait une constipation de plus en plus opiniâtre, maigrissait et perdait ses forces. Puis survinrent des crises de coliques, très pénibles, avec vomissements, avec arrêt des matières et des gaz, durant plusieurs jours et se terminant par des débâcles diarrhéiques. Ces crises, qui revenaient d'abord tous les deux mois, puis tous les mois, s'étaient rapprochées et survenaient tous les huit à dix jours à l'époque où la malade entra à Tenon.

Nous avons assisté à plusieurs de ces crises : le ventre était alors agité de mouvements intestinaux violents, visibles à travers la paroi



Appendice adhérent à l'iléon, cancérisé et ayant cancérisé l'iléon (fig. 1).

Ap. appendice englobé dans la tumeur de iléon, *il*

à la palpation, on sentait des anses durcies par la contraction ; les coliques étaient très douloureuses ; puis le « tortillement de boyaux » (suivant l'expression de la malade) se terminait par un bruit hydro-aérique, après lequel coliques et mouvements cessaient pour quelque temps. Il s'agissait donc là d'un syndrome de Kœnig typique.

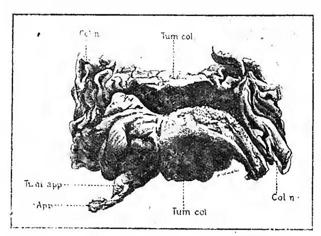
Dans l'intervalle des crises, les anses contractées se relâchaient et le ventre redevenait souple. On pouvait alors palper, à droite et au-dessous de l'ombilic, une petite masse dure, de la grosseur d'un gros marron, sensible, qui correspondait au point précis où s'arrêtaient brusquement les ondes péristaltiques de la phase de coliques. Cette petite masse était mobile par rapport à la paroi; mais elle semblait fixée dans la profondeur. L'abdomen, saillant en son milieu, tympanique, correspondait aux anses grêles distendues ; par contre, il était déprimé tout autour, le méplat circulaire correspondant à la vacuité de la guirlande colique. On pouvait donc localiser la tumeur sténosante à la terminaison du grêle.

Cette femme ayant succombé, peu après son entrée, à une broncho-pneumonie, nous vérifiâmes à l'autopsie, qu'il s'agissait bien d'un cancer en

(1) Leçon du 7 mars 1931, à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

virole, siégeant sur la terminaison de l'iléon et la face iléale de la valvule de Bauhin.

Une particularité imprévue nous frappa. L'appendice était, en effet, enroulé et collé contre la

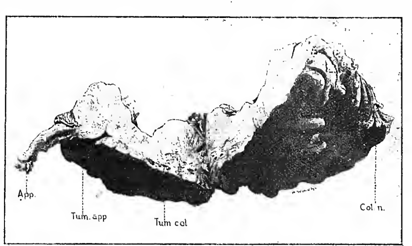


Appendice adhérent par son extrémité au colon transverse (fig. 2.)
Néoplasme en virole du transverse par propagation du cancer de l'appendice.

tumeur, avec laquelle il faisait corps, derrière l'iléon terminal qu'il ficelait à la façon d'une tige de lierre enroulée autour d'une branche d'arbre. L'extrémité de l'appendice était renflée, et cette tumeur appendiculaire se fondait dans la tumeur iléo-valvulaire (fig. 1).

Sur une coupe transversale, la fin de l'iléon était représentée par une virole serrée, rétractée, épaisse, dure, très sténosante, encerclant la lumière intestinale à tel point rétrécie qu'à peine pouvait-on y introduire une petite sonde. La muqueuse n'était pas ulcérée.

Collé à cette virole néoplasique, l'appendice était plein, n'ayant plus de cavité, renflé, blanchâtre, manifestement néoplasique lui-même, ayant le même aspect exactement que le reste de la tumeur et ne s'en distinguant que par la direction circulaire de ses fibres. Il s'agissait d'un cancer atypique et squirreux, de même type pour l'appendice et pour la sous-muqueuse iléale.



Même pièce, coupe transversale du néoplasme colique, l'extrémité néoplasique (Tum. app.) de l'appendice (App.) étant encastrée dans la tumeur colique (Tum. col.), fig. 3.

En amont de la sténose, les anses grêles étaient énormes, donnant par leur calibre l'aspect du gros intestin ; en aval, le cæcum était sain, mais vide et rétracté ainsi que le reste du côlon. Dans l'ensemble, il y avait inversion des calibres habituels, l'intestin grêle étant gros et le gros intestin étant grêle.

La valvule iléo-cæcale, néoplasique sur son versant iliaque, épaissie, rétractée, procidente, saillait en groin dans le cæcum, sa face cæcale étant saine.

On notait, plus loin, quelques généralisations néoplasiques, notamment au pylore, au rectum et en certains points de l'intestin, sur l'attache mésentérique (cancer en jante de Carnot et Baufle).

En résumé, appendice anciennement adhérent, enroulé autour de la terminaison de l'iléon, puis cancérisé et ayant enfin inoculé, par contiguïté, en virole, la terminaison du grêle. Les adhérences étaient certainement anciennes et avaient vraisemblablement provoqué, par irritation, la transformation maligne de l'appendice, puis de la région iléo-valvulaire contiguë.

Nous nous sommes rappelé cette ancienne observation à l'occasion d'un deuxième cas, où un appendice cancérisé adhérait anormalement à une virole cancéreuse du côlon transverse.

Il s'agissait d'un de mes amis très chers, âgé de soixante-trois ans, ayant vécu une vie pleinement active et féconde. Depuis un an, il était affecté de douleurs intestinales, et son état général s'était altéré : comme une analyse de selles avait décelé de nombreux kystes de lamblias, on s'était raccroché à la pathogénie d'une entérocolite lamblienne, et l'on avait utilisé, sans grand succès, nombre de parasiticides.

Mais, progressivement, survinrent des coliques

de plus en plus violentes, et, finalement, de véritables crises de subobstruction. Une nuit, les coliques furent si violentes et si douloureuses que mon ami m'appela par téléphone ; je ne l'avais pas revu depuis quelque temps et fus frappé de l'altération de ses traits : lui, si courageux, était vaincu par la douleur ; des coliques subintrantes tordaient ses anses intestinales, et, sous la paroi, on les voyait s'agiter et se durcir. Les contractions, très pénibles, cessaient parfois avec un borborygme ; mais elles reprenaient bientôt. Aucune selle, aucun gaz. De grandes compresses chaudes, un grand lavement d'huile, une médication belladonée mirent fin à la crise par une évacuation.

Le lendemain, les anses intestinales étant calmées, on put sentir une masse dure, sensible, à gauche de l'ombilic et un peu au-dessous de lui, mobile par rapport à la paroi, mais paraissant fixée dans la profondeur, faisant penser à une sténose du transverse et expliquant la crise de subobstruction de la nuit.

L'examen des selles montra, par ailleurs, la présence de sang. L'examen radioscopique, fait par le Dr Lagarenne, après lavement baryté d'abord, puis après repas opaque, montra, sur le tiers gauche du transverse, la virole que l'on sentait à la palpation, avec une sténose serrée à travers laquelle la baryte ne passait qu'en mince filet sur quelques centimètres.

Le diagnostic était, malheureusement, évident ; l'opération était la seule chance de salut, si la mobilité des anses permettait l'exérèse.

Elle fut faite dans les jours suivants. Dans un premier temps on fit un anus cæcal et l'on se rendit compte, en même temps, que la tumeur adhérait dans la profondeur et aussi vers le bas à droite.

Puis, dans un deuxième temps, quinze jours après, on fit une exérèse complète, rendue pénible par les adhérences. On vit alors qu'en arrière, la tumeur tenait déjà aux parties profondes, et que, d'autre part, elle était bridée en bas et à droite par l'appendice qui lui adhérait fortement à son extrémité.

Avec beaucoup de soin et de méthode, le chirurgien put libérer et enlever la tumeur, qui était à la limite d'opérabilité.

Tout alla bien localement. Mais survinrent, après quelques jours, des complications de gangrène pulmonaire, avec crachats et haleine fétides, auxquelles le malade succomba.

L'examen de la pièce opératoire avait montré une sténose néoplasique, étendue sur 5 centimètres de long, les parois du côlon transverse étant blanchâtres, épaissies, indurées, succulentes : au-dessus et au-dessous, côlon transverse en bon état (fig. 2 et 3).

A la partie inférieure du néoplasme l'appendice adhérait fortement, son extrémité renflée faisant corps avec la tumeur colique. Sur la coupe, l'appendice n'avait plus de lumière : son extrémité était néoplasique et se continuait, sans interruption, avec le néoplasme colique dans lequel elle était comme encastrée.

L'examen histologique, fait par mon chef de laboratoire Mlle Tissier, montra, sur la virole colique comme sur l'appendice, une tumeur de même nature : néoplasme colloïde, très virulent, avec très nombreuses karyokinèses. Dans les parties en dégénérescence mucoïde, colorées par le muci-carmin, se rencontraient de nombreuses cellules néoplasiques aberrantes. Dans les veines, dans les lymphatiques, on trouvait aussi des cellules néoplasiques détachées et comme en mouvement.

Bref, il s'agissait d'une des plus méchantes formes de néoplasme, avec prolifération extrêmement active et essaimage important vers les voies circulatoires.

Le pronostic, de par l'examen histologique (et ce fut l'opinion de Regaud), apparaissait extrêmement mauvais, en sorte que la gangrène pulmonaire terminale, provoquée probablement par la mobilisation de germes intestinaux, a peu changé l'évolution maligne prévue.

En résumé, dans ce cas comme dans le premier, l'appendice, adhérent anormalement au colon transverse, était devenu néoplasique ; la tumeur s'était propagée circulairement à l'anse adhérente et en avait provoqué la sténose.

***

La similitude de nos deux cas éveille quelques remarques sur le rôle d'adhérences appendiculaires anciennes dans la genèse d'un néoplasme intestinal et, d'autre part, sur le processus d'extension de ce néoplasme appendiculaire à l'anse intestinale adhérente.

La transformation néoplasique d'une ancienne appendicite n'a guère été étudiée que pour les tumeurs de l'appendice lui-même. Encore les documents rassemblés sont-ils actuellement peu valables, depuis que l'on sait distinguer, des tumeurs malignes et extensives (telles que nous les avons observées dans nos deux cas), les tumeurs bénignes ou *carcinoïdes* décrites depuis Lubarsh et Oberndorfer, sans extension et sans

généralisation, développées aux dépens des cellules entéro-chromaffines de Kultschitzky, comparées par Aschoff à certains nævi, et sur le caractère argentaffine desquelles Masson a insisté.

Les statistiques anciennes admettent, en moyenne, qu'un centième des cas d'appendicite provoquent une tumeur de l'appendice (Zaayer, Hubschmann, Moschowitch). Kelly, sur 700 appendices enlevés à l'hôpital allemand de Philadelphie, trouve 4 cas de cancer : soit un demi p. 100. Mais il est vraisemblable qu'il s'agissait, le plus souvent, de carcinoïdes.

Dans le cancer de l'appendice, on note, dans 50 p. 100 des cas environ, la précession d'une appeudicite : 5 fois cette transformation s'est produite en moins d'un an ; 33 fois elle est survenue après plus de deux ans, et jusqu'à vingt ans après (Khemhadjian, Thèse de Paris, 1911).

Toutes réserves faites sur ces statistiques englobant des tumeurs bénignes, on connaît cependant des cas probants, bien examinés histologiquement, de tumeurs malignes greffées sur une appendicite ancienne.

C'est ainsi que, dans un cas de Letulle (Thèse de Priol, 1908), une appendicite oblitérante ancienne montrait, sur le tissu de cicatrice, une évolution néoplasique, en dégénérescence colloïde, envahissante, avec fusées épithéliales infiltrant les espaces conjonctifs et les lymphatiques, intéressant le péritoine lui-même : la muqueuse cæcale était transformée en épithélioma autour de la valvule de Gerlach et formait un chou-fleur saillant dans cette cavité.

Dans un cas de Mac Carty et Mac Grath, on trouvait des cellules néoplasiques dans le tissu cicatriciel d'une appendicite oblitérante ancienne.

Dans un cas d'Hartmann et Lecène, il s'agissait d'un épithélioma de cicatrice, développé sur une ancienne appendicite.

La tumeur extensive envahissait, dans un cas de Lejars, toute la chaîne des ganglions jusqu'au creux claviculaire.

On comprend donc que, dans nos deux cas où l'appendice était anormalement fixé loin de son point d'implantation, (à l'iléon pour l'un, au transverse pour l'autre), le cancer de cet appendice se soit inoculé, par contiguïté, à l'intestin symphysé à lui. L'irritation chronique subie par l'appendice ectopié et anormalement fixé d'une part, par l'iléon et le côlon adhérents, d'autre part, n'était certainement pas étrangère à la transformation maligne.

Quel a été le rôle de l'appendicite antérieure dans la genèse des adhérences d'abord, du néoplasme plus tard ?

Dans un de nos deux cas, on avait la notion clinique d'une appendicite ancienne ; le malade n'en souffrait plus ; l'adhérence fixait, cependant, l'extrémité de l'appendice très loin du point de Mac Burney.

Dans l'autre cas, il n'y avait pas d'antécédents nets d'appendicite ; pourtant, l'enroulement de l'appendice autour de l'iléon suffisait pour faire affirmer une péri-appendicite, très antérieure au uéoplasme.

Il est vraisemblable que les tiraillements incessants produits par la fixation de l'appendice en situation anormale, loin de sa position naturelle, ont provoqué un de ces états d'irritation précancéreux sur lesquels l'attention est si fort attirée et que nombre d'auteurs, à la suite de Menetrier, considèrent comme très importants dans la genèse des néoplasmes.

On rencontre donc cette transformation maligne des tissus irrités chroniquement, aussi bien au niveau d'adhérences appendiculaires, iléales, coliques, qu'au niveau d'ulcus gastriques, de calculs vésiculaires ou de cicatrices cutanées.

Les cas de cancers intestinaux par propagation d'un cancer appendiculaire, lui-même consécutif à une appendicite, paraissent cependant exceptionnels : aussi avons-nous cru bon de rapporter les deux exemples que nous avons observés.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Le syndrome spléno-adénique de la leucémie myéloïde.

Il est absolument exceptionnel d'observer des hypertrophies ganglionnaires au cours de la leucémie myéloïde ; P.-E. Weil et P. Ischwall (*Annales de médecine*, février 1930) ont pu cependant recueillir plusieurs observations dans lesquelles existait une telle association et en décrivent les caractères cliniques, hématologiques et anatomo-pathologiques. Cliniquement, il s'agit toujours de leucémies myéloïdes typiques dans lesquelles, spontanément ou sous l'influence du traitement, on voit apparaître des adénopathies relativement importantes ; ce symptôme est habituellement terminal et précède la mort de quelques semaines. Au point de vue hématologique, on constate un abaissement du taux des myélocytes et l'apparition de cellules souches tout à fait atypiques. Enfin l'histologie montre que les ganglions sont composés uniquement de petites cellules hyalines d'aspect embryonnaire formant une nappe absolument homogène. De tels cas ont un grand intérêt diagnostique et pronostique, mais ne semblent pas aux auteurs mériter d'être isolés dans un cadre spécial sous le nom de leucémies mixtes.

Jean Lereboullet.

La chondromatose articulaire.

E. COMTE (*La Radiologia medica*, mars 1930) rapporte trois cas, illustrés de très belles radiographies, de cette rare et curieuse affection. La symptomatologie en est très polymorphe : des douleurs vagues, une légère impotence fonctionnelle, la limitation de certains mouvements attirent l'attention du malade mais ne causent habituellement qu'une gêne fonctionnelle minime si on la compare à l'importance des lésions anatomiques. L'examen physique montre une légère augmentation de volume dans l'articulation et surtout met en évidence, par la palpation, l'existence de corps étrangers articulaires mobiles ou fixés. Une hydarthrose secondaire vient souvent gêner considérablement l'examen. La radiologie lève tous les doutes en objectivant les formations cartilagineuses contenues dans la synoviale; la stéréoradiographie sera des plus utiles, car elle permettra de distinguer les lésions purement capsulaires des lésions des extrémités osseuses. Ces dernières sont en effet exceptionnelles dans la chondromatose articulaire et la distinguent de l'arthrite déformante. Aussi l'auteur sépare-t-il nettement les deux affections et donne-t-il à la chrondromatose une individualité clinique, radiologique et anatomo-pathologique ; cette individualité a son importance, car le pronostic et le traitement sont ici différents de ce qu'ils sont dans l'arthrite déformante.

JEAN LEREBOULLET.

Importance du champ visuel pour la localisation des tumeurs cérébrales.

L'étude de 6 cas de tumeurs cérébrales de localisations variées a montré à W.-D. SHELDEN et à W.-I. LILLIE (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 8 mars 1930) l'importance d'un examen complet du champ visuel pour le diagnostic de localisation. Dans les tumeurs du lobe frontal, on observe un assez grand polymorphisme des signes oculaires dont le plus important est l'existence d'un scotome central. Les tumeurs du chiasma sont caractérisées par des troubles à type d'hémianopsie bitemporale pouvant dans certains cas porter seulement sur les couleurs. La bandelette optique peut être intéressée en cas de tumeurs du troisième ventricule, et cette lésion se manifeste par une hémianopsie homonyme complète à développement rapide. Enfin, dans les tumeurs temporales et occipitales, la dispersion des fibres visuelles dans les radiations optiques permet une modification graduelle et partielle du champ visuel ; c'est dans ces cas qu'on observe des hémianopsies homonymes en quadrant pour les formes ou les couleurs ; ces hémianopsies permettent une localisation exacte, mais relativement peu précise, car on ne peut savoir s'il s'agit de la région temporale, pariétale ou occipitale ; il faudra donc compléter le diagnostic de localisation pour d'autres moyens ou faire un volet suffisamment large pour explorer simultanément ces diverses régions.

JEAN LEREBOULLET.

Sur l'agranulocytose.

L'important mémoire de E. BENHAMOU (*Annales de médecine*, février 1930) constitue une revue très complète des derniers travaux consacrés à l'agranulocytose depuis le mémoire d'Aubertin et Robert Lévy et une mise au point de cette question si discutée au triple point de vue clinique, hématologique et pathogénique. Les éléments essentiels du syndrome clinique sont un état toxi-infectieux accompagné d'une asthénie extrême, des phénomènes nécrotiques qui prédominent au niveau de la bouche et du pharynx mais peuvent atteindre d'autres muqueuses (vagin, tractus digestif, anus) et même la peau sous forme de bulles, de vésico-pustules ou de placards érysipélatoïdes, de la tachypnée et de la tachycardie, de l'ictère (inconstant d'ailleurs), l'absence de réaction des organes hématopoiétiques et de signes de la diathèse hémorragique ou de signes d'anémie ; la mort survient habituellement en cinq à quinze jours. Le tableau hématologique est caractérisé, pour Schultz, par une leucopénie marquée avec disparition à peu près complète des polynucléaires, chiffre normal des globules rouges et des plaquettes, absence de cellules anormales du sang; l'auteur croit que ce dernier critère n'est qu'apparent, qu'en réalite les cellules sont très variées et qu'on trouve tous les types du lymphocyte vrai au monocyte typique ; il s'agit selon lui de cellules normales touchées dans leur arc itecture par des phénomènes de lyse. L'épreuve de l'adrénaline permet d'objectiver encore ces phénomènes de lyse et augmente le nombre des noyaux aberrants ; elle fait apparaitre de nombreux mononucléaires à grains azur; mais surtout elle confirme le diagnostic d'agranulocytose vraie en ne faisant sortir aucun granulocyte. L'examen anatomo-pathologique montre l'absence de toute métaplasie des organes hématopoiétiques, l'absence de granulocytes et une prolifération du tissu réticulo-endothélial; la microponction du sternum ou l'examen cytologique des pustules ou vésico-pustules cutanées ou pharyngées pourront, du vivant du malade, donner des résultats du même ordre. L'auteur étudie ensuite le diagnostic étiologique, en montrant qu'à côté des agranulocytoses infectieuses ou toxiques de cause connue existent des agranulocytoses cryptogénétiques, maladie de Schultz, dans lesquelles les germes parfois retrouvés ne sont que des germes de sortie, et le diagnostic différentiel de l'affection. Il discute sa place nosographique et sa pathogénie et considère l'agranulocytose comme une amyélie partielle avec lyse excessive des globules blancs; il croit que l'altérat on des centres granulopoiétiques, quelle qu'en soit la cause, infectieuse, toxique ou autre, suffit à expliquer tout le tableau de l'affection, y compris les signes infectieux et les accidents nécrotiques. Il termine par quelques considérations sur la thérapeutique, actuellement bien décevante, de l'agranulocytose.

JEAN LEREBOULLET.

L'éosinophilie dans l'asthme.

Pour F. BEZANÇON et E. BERNARD (*Annales de médecine*, février 1930), l'éosinophilie n'est pas une réaction banale, mais la réponse de la moelle osseuse, ou du tissu conjonctif ou de ses dérivés à l'agression de substances protéiniques ayant le caractère d'albumines étrangères. Cette éosinophilie, dont le degré dans l'asthme est toujours considérable, ainsi qu'en témoigne l'examen des crachats qu'on trouve bourrés d'éosinophiles, ne semble pas entrainer de modifications définitives des tissus, mais joue plutôt un rôle de barrière vis-à-vis des substances toxiques ou contribue à leur élimination. Elle n'est vraisemblablement pas liée aux états anaphylactiques, car on l'observe dès la première injection, ni aux états vagotoniques, puisqu'on la voit par exemple dans l'helminthiase. Mais les substances étrangères qui la provoquent peuvent provoquer simultanément des

troubles neuro-végétatifs. Quelle que soit sa signification d'ailleurs, elle peut servir à distinguer et à grouper dans un même cadre certains états comme l'asthme, le coryza, certaines urticaires, certains eczémas, certaines migraines, par ailleurs très disparates ; elle est ainsi le test hématologique précis qui permet de parler d'une diathèse colloïdoclasique sans étendre démesurément le cadre de ces états diathésiques. Enfin, du point de vue pratique, la constatation d'une éosinophilie importante des crachats et du sang présente un intérêt diagnostique considérable, puisqu'elle est la signature d'états asthmatiques ; l'éosinophilie sputaire, parfois constatée dans la tuberculose ou dans l'emphysème, est en effet trop minime pour entrer en ligne de compte. On pourra, grâce à elle, rattacher à l'asthme la trachéo-bronchite spasmodique, certaines bronchites et certains états dits d'emphysème.

JEAN LEREBOULLET.

Hyperthyroïdisme diphtérique.

PAUL F. VACCAREZZA signale une complication de la diphtérie qui jusqu'ici est passée inaperçue. Le point de départ de ses constatations est sa propre observation : en convalescence d'une angine diphtérique commune correctement traitée, il présenta tachycardie, éréthisme cardio-vasculaire, hypertension artérielle, inquiétude motrice, tremblement, insomnie, fébricule, amaigrissement, symptômes que ses médecins (Escudero et Merlo) rattachèrent à l'hyperthyroïdisme et qui disparurent avec un traitement adéquat en trois ou quatre mois. Vaccarezza observa ultérieurement d'autres cas analogues et il attire l'attention sur l'existence de manifestations d'hyperthyroïdisme dans la diphtérie (*Semana medica*, 15 mai 1930). Observées par l'auteur seulement chez des adultes, à la suite de diphtéries communes ou malignes, elles ont jusqu'à présent été méconnues pour des raisons faciles à concevoir : l'augmentation de volume du corps thyroïde et l'exophtalmie sont exceptionnelles. Les symptômes les plus fréquents : tachycardie et tremblement sont facilement rapportés à d'autres causes chez les convalescents de diphtérie. La tachycardie est le signe le plus fréquent ; sa valeur pour le diagnostic d'hyperthyroïdisme n'est réelle que dans la mesure où l'on élimine les tachycardies d'origine cardiaque, nerveuse ou toxique. L'amaigrissement constitue aussi un signe important : pendant la convalescence, le poids continue à diminuer ou bien ne revient pas à son taux antérieur. C'est l'augmentation du métabolisme basal qui certifie l'origine thyroïdienne de ces symptômes.

L'auteur est amené à se demander dans quelle mesure l'atteinte du corps thyroïde n'intervient pas dans la symptomatologie du syndrome secondaire de Marfan. Il a noté chez quelques malades une intolérance à l'adrénaline apparue au cours de la maladie (tachycardie, palpitations, pâleur, angoisse précordiale) qui a pour lui la valeur d'une épreuve de Gœtsch. Cette intolérance ne peut être rattachée à une hypersensibilisation sympathique, car elle n'existait pas au début de la maladie et d'autre part, la toxine diphtérique produit expérimentalement une chute du tonus sympathique.

Aussi conviendrait-il de ne pas administrer systématiquement de l'adrénaline aux diphtériques à tempérament hyperthyroïdien. Dans la convalescence, le degré de l'hyperthyroïdie et sa durée commanderont la thérapeutique. La radiothérapie a quelquefois été nécessaire.

JEAN FLEURY.

L'emploi de l'émétine dans les suppurations pulmonaires.

CHARLES MATTÉI (*Revue médicale de France et des colonies*, mai 1930) rapporte un certain nombre d'observations concernant des suppurations pulmonaires d'origine ind terminée, mais non amibiennes et traitées par l'émétine. Dans l'ensemble, ce traitement s'est montré peu efficace, ne donnant que des résultats transitoires, et comme les suppurations pulmonaires chroniques évoluent le plus souvent par poussées successives, avec périodes de rémission, les améliorations constatées passagèrement ne prouvent pas une action particulière de l'émétine. Toutefois, cette thérapeutique pourra être employée concurremment avec d'autres médications et, dans les cas douteux, on devra nécessairement tenter le traitement d'épreuve par l'émétine. L'auteur, d'autre part, insiste sur la faible efficacité du traitement médical dans les suppurations non amibiennes à évolution chronique, alors que trois de ses malades ont été guéris par l'intervention chirurgicale, un quatrième par le pneumothorax. Le seul cas de guérison par les moyens médicaux concernait une forme à évolution aiguë.

S. VIALARD.

Goitres exophtalmiques compliqués.

VAN DEN WILDENBERG (*Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique*, 27 septembre 1930) a opéré, au cours d'une année, 141 malades atteints de goitre exophtalmique, en n'ayant à déplorer qu'un seul décès, soit une mortalité ne dépassant pas 0,70 p. 100. Il estime que le traitement radiothérapique ne doit pas être prolongé quand il n'est pas suivi d'une prompte amélioration manifeste; les adhérences et les brûlures qui en résultent rendent l'intervention plus délicate, mais non impossible cependant, puisque, dans trois cas de ce genre, l'acte chirurgical donne un résultat excellent.

L'auteur envisage surtout les cas de maladie de Basedow compliqués de psychose. Il s'agit, en particulier, de psychoses maniaques dépressives qui semblent bien présenter un lien de solidarité avec l'état du corps thyroïde. L'opération est alors indiquée. Certains auteurs ont rapporté des guérisons de la démence précoce par la thyroïdectomie. Il faut surtout retenir que la coexistence d'une maladie mentale avec une maladie de Basedow ne contre-indique pas la cure chirurgicale de celle-ci. L'acte opératoire pourra influencer favorablement à la fois la dysthyroïdie et la psychose.

S. VIALARD.

Le pouvoir bactéricide du sérum sanguin et des épanchements chez les tuberculeux.

PAUL COURMONT et HENRI GARDÈRE (*Le Journal de médecine de Lyon*, 20 octobre 1930) ont étudié le pouvoir bactéricide du sérum et des sérosit s pathologiques des tuberculeux en mettant en présence des cultures homogènes de bacilles de Koch, et ces liquides suivant des proportions variables et progressives. Dans les pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses, le liquide pleural est ordinairement très bactéricide, surtout dans les cas à curabilité rapide et complète. Au contraire, il est peu élevé dans les cas mortels. Le sérum des sujets tuberculeux présente un pouvoir bactéricide variable. Lorsqu'il est élevé, l'évolution favorable est la plus fréquente. Lorsque

au contraire, le pouvoir bactéricide est faible, le nombre des évolutions favorables est peu élevé et le nombre des cas mortels atteint environ 50 p. 100 Il y a donc là un élément de pronostic pratique très important. Ce pouvoir bactéricide existe normalement dans le sérum de la plupart des espèces de mammifères, mais à des degrés variables : peu élevé dans les espèces réceptives, il est très élevé chez les espèces très résistantes.

Le pouvoir bactéricide est distinct et indépendant de l'alexine, puisqu'il est thermostable et résiste au vieillissement. Il présente avec le pouvoir agglutinant des rapports communs, sans qu'il y ait cependant un parallélisme complet entre ces deux propriétés.

S. VIALARD.

Ustilaginisme, intoxication alimentaire due au maïs.

E. MAYERHOFER, de Zagreb (*Wiener klin. Woch.*, 28 août 1930, n° 35, p. 1077) a eu l'occasion d'observer deux enfants chez lesquels le tableau clinique reproduisait à l'évidence celui de l'ergotisme Il n'y avait dans l'alimentation de ces enfants aucune trace de seigle et, par contre, ils faisaient, comme c'est la règle dans toute la Yougoslavie, une large consommation de maïs. L'examen de la farine de maïs qu'ils employaient permit effectivement d'y reconnaître la présence de l'*Ustilago maïdis*.

L'intoxication due à ce champignon a déjà été étudiée expérimentalement ; mais, cliniquement, les observations sont jusqu'ici inexistantes Mayerhofer a retrouvé cependant, dans la littérature française, des tableaux cliniques qui doivent y faire penser et dont l'étiologie aurait été méconnue. Il estime que l'*ustilaginisme* ne doit pas être rare dans tous les pays où le maïs a une place importante dans l'alimentation, et il tend nettement à considérer l'*acrodynie infantile* comme relevant de cette étiologie. L'action toxique de l'*Ustilago* est moins intense que celle de l'ergot de seigle. En particulier la gangrène y est moins à craindre. Les troubles gastro-intestinaux, la soif, le prurit, sont de règle. Les enfants atteints se frottent continuellement la paume des mains et la plante des pieds et réclament des applications froides. Les régions atteintes donnent une sensation de brûlure, elles sont rouges, enflées, et se pigmentent ultérieurement. Il existe de la faiblesse et des douleurs musculaires, de l'hyperexcitabilité électrique, des troubles psychiques : excitation cérébrale avec insomnie. La tension artérielle est élevée ; le pouls, rapide, et cette altération du rythme est le symptôme qui persiste, de tous, le plus longtemps.

La guérison est la règle, après cessation de l'absorption de la farine de maïs contaminée, mais il faut remarquer que les symptômes peuvent s'aggraver après une forte insolation et qu'il subsiste une sensibilisation vis-à-vis d'une nouvelle intoxication.

Au point de vue thérapeutique, l'auteur s'est très bien trouvé de l'emploi de la papavérine.

M. POUMAILLOUX.

Un aspect particulier de la forme permanente de flutter auriculaire.

CARL MULLER (*Norsk Magasin for Lagev.*, avril 1930, p. 402 à 413) a eu l'occasion d'observer, chez un homme de soixante-trois ans, un flutter auriculaire dont il reproduit les tracés et qui s'est maintenu pendant plus de cinq ans. Un retour au rythme sinusal normal fut toutefois observé quelques mois plus tard sans que le malade ait pu lui-même s'en apercevoir ; aussi est-il impossible de savoir si le flutter, pendant les années précédentes, n'était surveuu que par périodes ou s'il avait été absolument permanent. Le malade, chose remarquable, a pu se livrer à la chasse et à des courses de ski pendant les périodes mêmes où le flutter était contrôlable.

La fréquence ventriculaire était relativement lente : o à 70 par minute, avec un bloc 4 : 1, 5 : 1, et, plus rarement, 6 : 1, ce qui semblerait traduire l'existence d'un assez bon fonctionnement myocardique. Après effort, la fréquence ventriculaire passait à 140, avec block 2 : 1, 3 : 1, sans que cette tachycardie s'accompagne d'aucun phénomène subjectif.

Pendant les derniers temps de séjour du malade, on observa toutefois quelques œdèmes discrets des membres inférieurs.

Dans le même article, l'auteur, faisant une revue d'ensemble des cas de flutter auriculaire qu'il a observés, reproduit, antre autres, les tracés pris chez un homme de soixante-quatorze ans dont l'un présente une alternance remarquable de l'onde R ainsi que de l'onde T.

M. POUMAILLOUX.

L'origine de l'anémie chez les rénaux.

E. BECHER, de Francfort (*Münch. med. Woch.*, 26 septembre 1930, p. 1657) cherche à préciser les différentes causes possibles d'anémie que l'on observe avec une grande fréquence au cours des affections rénales. La pâleur de ces malades est bien due le plus souvent à une anémie véritable et non pas seulement à une vaso-constriction cutanée ; il s'agit d'anémies du type « secondaire », avec valeur globulaire diminuée.

Même en l'absence d'une insuffisance rénale véritable, on observe un certain degré d'anémie, qui peut être la conséquence, soit des hématuries, soit des circonstances étiologiques mêmes qui sont à la base de l'affection rénale. En cas de glomérulo-néphrite, il est possible que la déglobulisation soit due à un trouble de l'hématopoïèse par suite de la mauvaise nutrition des organes hématopoiétiques. A noter que, dans l'hypertension, essentielle, il n'y a jamais d'anémie, mais bien souvent, au contraire, un certain degré de polyglobulie.

Dans les néphrites aiguës, il y a anémie apparente par suite de l'hydrémie, mais la cause première de la néphrite, en particulier quand il s'agit d'une scarlatine grave, peut ici encore, entraîner de l'anémie.

De fortes déglobulisations avec une diminution de l'hémoglobine au-dessous de 50 p. 100 s'observent fréquemment chez les urémiques avec petits reins scléreux et grande insuffisance rénale. L'auteur les attribue à une diminution de l'hématopoïèse liée à la rétention dans l'organisme et dans le torrent sanguin des déchets intestinaux.

M. POUMAILLOUX.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE

5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

MODIFICATIONS PHYSICO-CHIMIQUES ET CHIMIQUES DU PLASMA ET DU SÉRUM AU COURS DE L'ÉVOLUTION DES CANCERS

PAR

J. LOISELEUR
Chef de laboratoire à l'Institut du Radium de l'Université de Paris.

Le retentissement du phénomène tissulaire local sur le sang a sollicité l'attention des chercheurs, autant en vue de résoudre le problème pathogénique que de permettre l'établissement d'un diagnostic sérologique.

Un examen superficiel du résultat de ces recherches laisserait croire que nous possédons, sur les relations entre les tissus cancéreux et le sang, des renseignements plus précis et plus complets que sur beaucoup d'autres états pathologiques : en réalité, ces recherches n'ont abouti jusqu'ici qu'à des résultats souvent contradictoires, jamais encore décisifs. D'ailleurs, certains de ces travaux ne sont pas à l'abri de toute critique, principalement dans leur partie biologique (choix des témoins, définition histologique des tumeurs, observations cliniques sur le stade et l'évolution de la maladie).

Au même titre que les autres tissus de l'organisme, le plasma est constitué par un agrégat moléculaire, en lente et continuelle élaboration. A cette partie structurale *stable*, s'ajoute une série de constituants *transitoires*, représentant soit les produits nécessaires à l'élaboration cellulaire, soit les déchets de l'organisme.

Le mécanisme des échanges cellulaires repose sur les différentes propriétés physico-chimiques du sang et sur les variations des concentrations de chacun des éléments du métabolisme entre le sang et la cellule intéressée (ou l'émonctoire, selon le sens du métabolisme) : d'où l'intérêt qui s'attache à confronter les valeurs normales et pathologiques, soit des propriétés physico-chimiques du sang, soit du taux fixe — ou *seuil* — de chacun des éléments transitoires du métabolisme.

Selon la nature du retentissement du cancer sur le sang, on peut trouver :

soit des variations dans le taux des matières d'élaboration, variations traduisant l'activité cellulaire de la tumeur (une augmentation de la glycémie, par exemple) ;

soit des modifications dans les matières de déchet (augmentation de la lacticémie, par exemple) ;

soit des altérations intéressant la partie structurale du plasma, et précédant la manifestation locale de la tumeur (ce cas seul intéressant la pathogénie) ;

soit, enfin, des modifications du plasma dans sa partie structurale, mais consécutives à une évolution avancée de la maladie et à l'installation de métastases ou de complications secondaires.

Le plan idéal de cette étude consisterait à suivre les diverses propriétés (1) du sérum dans l'ordre chronologique même de l'apparition et du développement de la tumeur. Mais l'état actuel de la question ne le permet pas encore, et nous considérerons principalement la phase du cancer installé, en terminant par les travaux récents sur les modifications humorales qui précèdent l'apparition du cancer (cancérisation expérimentale et précancer).



I. — Étude du sérum sanguin dans le cancer en évolution.

Nous considérerons successivement : le temps de coagulation, — la vitesse de sédimentation, liée à la viscosité, — la tension superficielle, — le *p*H et la réserve alcaline, — le pouvoir réducteur, — les actions diastasiques que l'on a cherché à rattacher spécifiquement au sérum des cancéreux. Les propriétés relatives aux protides seront étudiées ensuite (variations quantitatives et qualitatives des protides du sérum, variations de son indice de réfraction, altérations de sa stabilité et de son pouvoir d'adsorption, modifications dans les produits de désintégration des substances protéiques). Enfin seront examinés les lipides, les éléments minéraux, la glycémie et la lacticémie, cette dernière étant étroitement liée au mode même de la glycémie.

1. — **Temps de coagulation du sang.** — Les modifications du temps de la coagulation du sang ont été examinées dans le cancer expérimental et dans le cancer humain.

VAN ALLEN (1927) a expérimenté sur des lapins greffés d'une même tumeur maligne — tumeur du testicule, — provoquant la mort de l'animal entre le vingtième et le quatre-vingtième jour après la greffe. Les résultats de ces déterminations sont d'une interprétation délicate et semblent dépendre de la rapidité d'évolution de la tumeur : si la tumeur évolue rapidement, le temps de coagulation ne subit pas de modifications, sauf dans les derniers jours où il s'accroît ; une tumeur à évolution lente n'entraîne aucune modification.

D'après M. RENAUD (1923), le cancer humain s'accompagne d'une diminution du temps de coagulation, la rétraction du caillot continuant à s'effectuer selon le mode normal ; cette diminution ne devient notable que tardivement et surtout dans le cas de métastases hépatiques. Plus récemment, RUD (1927) a déterminé le temps de coagulation dans 40 cas de cancers du col utérin :

(1) On peut souligner l'arbitraire de l'étude séparée de ces différentes propriétés, qui constituent chacune comme autant de facettes différentes d'un même cristal, et qu'une formule *unique* traduirait dans des conditions idéales.

Dans 12,5 p. 100 des cas, temps de coagulation	3 min.
Dans 50 p. 100 des cas, temps de coagulation	2 à 3 min.
Dans 37,5 p. 100 des cas, temps de coagulation	1 à 2 min.

La durée normale du temps de coagulation étant de trois à six minutes, il s'établirait ainsi, dans le cancer, un raccourcissement moyen de deux minutes du temps de la coagulation, raccourcissement que RUD attribue soit à une modification de la thrombocytose, soit à une augmentation de la fibrine.

2. — **Vitesse de sédimentation et viscosité.** — Ces deux propriétés du sang peuvent être considérées simultanément, puisque la première constitue en quelque sorte l'appréciation biologique de la seconde.

RUBIN (1927) a constaté, au cours de l'évolution de la maladie, un allongement important du temps de sédimentation, mais sans relation spécifique avec le processus cancéreux, puisque la même variation se retrouve au cours de diverses maladies chroniques.

Pour SCHNEIDER et ACHELIS (1928), la vitesse de sédimentation est augmentée chez les cancéreux parallèlement à l'augmentation des globulines du sérum. Se plaçant au point de vue physico-chimique, ROFFO et CORRÉA (1924) avaient trouvé, dans le sérum cancéreux, un léger accroissement de la viscosité.

Comme LECOMTE DU NOUY (1928) l'a fait remarquer pour le sérum, « il est surprenant qu'une solution aussi concentrée en protéines puisse posséder une viscosité aussi basse. A volume spécifique égal, la viscosité du sérum dilué est bien inférieure à celle d'une solution du sucre ». On doit s'attendre ainsi à ce que la viscosité du sérum augmente si son équilibre est perturbé. Les expériences précédentes laissent donc entrevoir l'existence d'un trouble dans l'équilibre des constituants du sérum, au cours de l'évolution des cancers, perturbation dont la spécificité pourra être appréciée par l'étude détaillée des constituants du sérum, mieux que par l'étude de la viscosité, ou par celle de la tension superficielle.

3. — **Tension superficielle.** — Tandis que la viscosité traduit un frottement entre les couches internes d'une même solution, la tension superficielle exprime l'état d'énergie relatif à la couche superficielle et dirigée hors du champ d'interaction moléculaire. Son importance biologique est considérable. Elle intervient dans la segmentation cellulaire; certaines théories font appel à des modifications de la tension superficielle au niveau des tissus pour expliquer la localisation des métastases, et même la pathogénie des cancers.

ROFFO et CORRÉA (1924) ont trouvé dans le sérum cancéreux un abaissement de la tension superficielle, mesurée par le stalagmomètre de Traube. Cette variation est inverse de celle de la viscosité il en résulte que le rapport de la tension superficielle à la viscosité s'abaisse, chez les cancéreux, à 27-37 (sujets normaux : 36-40).

SOLOWIEW (1925) aboutit au même résultat dans six cas de cancer.

BAUER (1925) note également une diminution de la tension superficielle dans le cancer.

D'après SIEHLA (1926), opérant avec la balance à torsion de Bang, la tension superficielle est abaissée dans le cancer vers 47,8 à 55,2 dyn/cm, alors que chez les sujets normaux elle atteint 62,6 à 65,3 dyn/cm. Chez 25 cancéreux, RABINER (1928) trouve aussi un abaissement de la tension superficielle du sérum dilué. Mais les facteurs qui intéressent la tension superficielle sont si nombreux et si complexes qu'il est difficile d'en déduire une relation spécifique avec le cancer.

4. — **pH sanguin et réserve alcaline.** — Les variations de la réaction ionique du sang au cours du cancer ont suscité depuis ces dernières années des travaux qui méritent une attention prolongée.

Peut-être sera-t-il utile de rappeler très sommairement la notion du *p*H. Tout d'abord, il est évident qu'une solution de SO^4H^2 est beaucoup plus acide qu'une solution équimoléculaire de CH^3CO^2H; pourtant — et par définition — l'*acidité totale* est la même dans les deux cas. Mais, pour SO^4H^2, la dissociation, c'est-à-dire la mise en évidence d'ions (H) actifs, est beaucoup plus prononcée que pour CH^3CO^2H; d'où, pour la solution sulfurique, une *acidité actuelle* plus marquée, contrairement à la solution acétique qui possède une plus grande acidité *potentielle*. Or, l'acidité potentielle constitue une réserve momentanément inerte, tandis que l'acidité actuelle, seule, intervient et intéresse le biologiste; on l'exprime très simplement par le nombre d'ions-gramme (H) actuellement présents dans le milieu étudié. Pour exprimer ce nombre, fort petit et incommode à manier, on a, avec SÖRENSEN, pris l'habitude de le représenter par son logarithme négatif. Pour le sang veineux normal, différentes déterminations donnent la valeur :

$$pH = 7,35 \text{ à } 7,40,$$

soit une légère alcalinité par rapport à l'eau pure ($pH = 7,07$).

L'importance de la fixité du *p*H est primordiale pour l'organisme, puisque le *p*H commande, entre autres, l'état des colloïdes du sang et la perméabilité des membranes cellulaires.

De ce fait, la constatation d'une variation pathologique du *p*H prend un intérêt puissant. S'il est permis de rapprocher deux domaines aussi éloignés, une variation importante du *p*H sanguin entraîne pour l'organisme une perturbation aussi essentielle que si une modification brusque était apportée à la composition de l'atmosphère où vit un organisme

adapté pour respirer dans un milieu gazeux contenant un cinquième d'oxygène.

Pour apprécier la divergence des valeurs du *p*H sanguin dans le cancer, il ne faut pas oublier que la mesure du *p*H se heurte dans le cas du sang à certaines difficultés techniques. L'emploi des chaînes gazeuses exige des précautions particulières pour prévenir le départ de gaz carbonique (départ qui altérerait la réaction ionique) ; on peut alors s'adresser à des méthodes colorimétriques, mais moins sensibles et plus sujettes à l'intervention du facteur personnel.

Dans le cancer expérimental (sarcome fuso-cellulaire du rat, tuant en soixante-dix jours environ), LACLAU et RABINOVITCH (1925) concluent que la présence des tumeurs ne modifie pas le *p*H sanguin mesuré par la méthode potentiométrique de Michaélis :

Rats normaux	*p*H	=	7,40
Rats greffés (25 cas)	—	=	7,30 à 7,60

On verra ultérieurement que SENDRAIL (1925) constate au contraire l'acidose au cours de la cancérisation du lapin par le goudron.

Dans le cancer humain, REDING et SLOSSE (1929) sont catégoriques : les cancéreux sont en alcalose. En opérant avec une méthode colorimétrique (contrôlée ultérieurement par la technique électrométrique de Haber), ils trouvent un accroissement du *p*H chez les cancéreux :

Témoins	*p*H	=	7,36
Cancéreux avant traitement	—	=	7,48

Devant la netteté de leurs résultats, REDING et SLOSSE proposent la mesure du *p*H comme un élément utile au diagnostic du cancer et considèrent l'alcalose comme un facteur pathogénique capital (et nous le retrouverons dans l'étude des altérations humorales du précancer).

Un déplacement vers l'alcalinité est également constaté par les travaux de WEIS, SUNNEGI et UDVARDY (1928) (déterminations par la méthode de Hollo et Weiss) :

Sang normal	*p*H	=	7,54 à 7,64
Sang cancéreux (29 cas)	—	=	7,64 en moyenne

De même, SCHREUS (1929) donne, pour le *p*H cancéreux, une moyenne de 7,42, alors que la moyenne de ses témoins est égale à 7,38 ; donc alcalose pour le sérum cancéreux.

Il est pourtant difficile d'enregistrer définitivement cette conclusion. Par la technique électrométrique, PEYRE et SANNIÉ (1925) avaient obtenu les valeurs suivantes :

Cas normaux ou pathologiques divers	*p*H	=	7,42
Cancers utérins	—	=	7,45
Cancers de la cavité buccale	—	=	7,43

Leurs conclusions reflétaient évidemment l'écart insignifiant de ces chiffres : l'alcalinité ionique du plasma cancéreux est peut-être légèrement accrue, mais dans l'ordre de grandeur des variations normales.

Tout récemment, JAUMAIN (1930) retrouve une alcalose nette chez des sujets atteints de cancers très avancés de différents organes. Il n'en est pas de même chez les porteurs de cancers baso-cellulaires de la peau, où le *p*H est inférieur à 7,4 dans la moitié des cas : dans ces conditions — et en ce qui concerne les épithéliomas baso-cellulaires, — la modification de l'équilibre ionique ne se produit pas préalablement à l'apparition de la lésion cancéreuse ; elle en est au plus une conséquence.

WOODARD (1930) a aussi constaté dans le plasma cancéreux une alcalose peu marquée :

Non cancéreux	*p*H	=	7,42
Cancéreux	—	=	7,45

Il ne paraît plus possible, devant ces constatations, de considérer la détermination du *p*H comme un auxiliaire du diagnostic. *Provisoirement*, et jusqu'à ce que de nouveaux travaux aient apporté une réponse définitive, il est plus prudent d'admettre avec SANNIÉ que, dans le cancer, le sang est simplement à la limite du seuil alcalin.

En ce qui concerne la *réserve alcaline*, SANNIÉ et PEYRE (1926) ont trouvé en général un chiffre supérieur à 60, oscillant dans le cancer entre 60 et 70 volumes, l'accroissement étant surtout notable dans les cancers de la cavité buccale :

Cas pathologiques divers	59,14	p. 100 de CO^2	
Fibromes	59,32	—	—
Cancers de l'utérus	62,05	—	—
Cancers de la cavité buccale	69,38	—	—

L'alcalose des cancéreux serait ainsi compensée par l'élévation du taux de la réserve alcaline (et par l'accroissement des albumines du sérum).

D'après REDING et SLOSSE (1929), la teneur du sang en acide carbonique *in vivo* est en moyenne de 63,2 vol. p. 100 chez les témoins et de 64,7 vol. p. 100 chez les cancéreux avant tout traitement, restant donc dans les limites normales.

Pour SCHNEIDER et ACHELIS (1928) au contraire, il y a chez les cancéreux diminution de la réserve alcaline.

CHIGI (1929) note aussi, par la méthode de Van Slyke, une diminution de la réserve alcaline, dans la plupart des cas de tumeurs malignes : il croit pouvoir expliquer ce fait par une production anormale d'acidité au sein du tissu néoplasique.

De fait, comme on le verra ultérieurement, la lacticémie augmente généralement chez les cancéreux.

5. — **Pouvoir réducteur.** — Une réaction, basée sur la réduction du bleu de méthylène en son euco-dérivé, avait été proposée par THOMAS pour

e séro-diagnostic du cancer, attribuant ainsi au sérum cancéreux un pouvoir réducteur marqué.

MONDAIN, DOURIS et BECK (1926) ont établi que cette réduction était le fait de conditions d'expérimentation défectueuses, entraînant l'infection des réactifs et que, en réalité, le sérum cancéreux ne possédait aucun pouvoir réducteur propre vis-à-vis du bleu de méthylène.

Au contraire, le sérum cancéreux est moins oxydable, c'est-à-dire moins réducteur, que le sérum normal.

En appréciant par le mélange chromique l'oxydabilité de divers sérums, DOURIS, MONDAIN et PLESSIS (1929) ont trouvé les indices suivants :

Pour le sérum normal	128 à 144
— syphilitique	107 à 134
— cancéreux	80 à 120

D'où il résulte que les sérums cancéreux et syphilitiques, plus floculants que les sérums normaux, ont en même temps une moindre aptitude à l'oxydabilité.

Dans des conditions expérimentales différentes et en employant comme accepteur d'hydrogène le métadinitrobenzène transformé en métanitrophénylhydroxylamine sous l'action du sérum (24 h. à 37°), ROFFO (1927) a constaté, sur le sérum des rats porteurs de tumeurs, une augmentation du pouvoir réducteur, augmentation parallèle au développement de la tumeur. Il en serait de même pour le sérum humain qui posséderait un pouvoir réducteur plus marqué dans le cas de cancer.

6. — **Actions diastasiques.** — En ce qui concerne les propriétés biochimiques actives du sérum, on a cherché soit des modifications parmi les diastases normales du sérum, soit l'apparition de diastases nouvelles et spécifiques au cancer.

ACHARD et CLERC (1901) ont constaté que le pouvoir lipasique et l'action amylolytique du sérum sont diminués dans les cachexies très marquées.

D'après LŒPER, FAROY et TONNET (1920), le sérum cancéreux contient de l'érepsine, qui intervient dans le phénomène d'Abderhalden. Chez des rats greffés avec un sarcome transplantable, REPREFF (1928) trouve que la peroxydase et la catalase augmentent, tandis que la protéase et l'estérase diminuent. Au contraire, dans le cancer humain, l'estérase serait diminuée, tandis que la protéase augmenterait, ce que ŒKHOVSKAYA et BERTCHINSKAYA (1928) attribuent « au ralentissement de la synthèse des matières albuminoïdes ».

Un grand nombre de chercheurs ont suivi la voie que leur ouvrait la conception d'ABDERHALDEN, dans l'espoir de mettre en évidence des diastases nouvelles et spécifiques du cancer.

Mais, comme il résulte des expériences exposées par ailleurs (Les méthodes sérologiques de diagnostic du cancer, par J. LAVEDAN, *Paris médical*, 1931, n° 12), l'existence de ferments de défense, spécifiques du cancer, semble elle-même aléatoire.

7. — **La partie protéique du sérum cancéreux.** — Il est arbitraire — bien que commode ici — de considérer séparément les constituants du sérum : protides, lipides, glucides, éléments minéraux, — ces différentes fractions sans individualité propre étant les constituants d'un même édifice complexe.

On peut schématiser la constitution du sérum, en mettant à la base la *sérine*, albumine soluble dans l'eau et qui interviendrait par un rôle plus particulièrement statique, en constituant le support des globulines (par adsorption ou par combinaison chimique plus ou moins lâche). Aux *globulines* se rattachent des fonctions plus proprement biologiques (c'est, par exemple, chez elles qu'on a localisé le pouvoir immunisant). On y distingue (d'une façon plus ou moins arbitraire et selon la technique de fractionnement utilisée (sels minéraux à haute concentration ou mélange céto-alcoolique) diverses fractions : globulines vraies, lipoglobulines et euglobuline. Cette dernière doit sa solubilité à l'intervention des sels minéraux du sérum et tend à floculer si l'on dilue le sérum par l'eau distillée.

On peut caractériser ces diverses fractions par leurs points isoélectriques (ultérieurement définis) :

Sérum-globuline, point isoélectrique	5,4	(RONA et MICHAELIS).
Sérum-albumine (sérine), point isoélectrique	4,7	(KUYELMASS).

En ce qui concerne cette partie protéique du sérum, on a cherché le retentissement du cancer soit dans des modifications quantitatives ou qualitatives, soit dans des altérations des propriétés physico-chimiques (stabilité colloïdale et pouvoir d'adsorption).

a. **Variations quantitatives des albumines sériques.** — Ces variations semblent inconstantes au cours de l'évolution des cancers.

Pour THEIS (1921), le taux en protéines du plasma n'est jamais modifié dans le cancer.

DELLA ROSA (1923), sur 42 cancéreux (diagnostics confirmés par l'étude histologique), ne trouve que dans 8 cas une hyperalbuminose ; et celle-ci est sans aucun rapport avec la virulence de la tumeur, puisque la proportion en reste la même dans les cas de tumeurs bénignes.

SANNIÉ et PEYRE (1926), calculant le taux de l'albumine d'après l'indice de réfraction, ont trouvé :

Moyenne normale	8,24 gr. p. 100 d'albumine
Cancers de l'utérus	8,25 gr. — —
Cancers de la cavité buccale	8,73 gr. — —

ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS (1930) ont recherché dans divers états pathologiques les variations de la pression osmotique des protéines et de la composition protéinique du sérum sanguin. Dans la cachexie cancéreuse, les valeurs de la pression osmotique, qui est sensiblement parallèle au taux

des protéines totales du sérum, sont généralement abaissées ainsi que le taux des protéines totales.

Les résultats obtenus semblent assez disparates : « Il ne semble pas que les variations des protéines chez les malades dépendent de la nature diverse de la maladie, ni d'une façon constante de son évolution cyclique. Elles ne paraissent pas liées aux mêmes modifications cliniques que celles d'autres substances des humeurs telles que les ions minéraux et l'urée, et, par suite, elles ne semblent pas avoir pour le clinicien la même importance sémiologique. »

Il n'est pas étonnant, dans ces conditions, que les tentatives de diagnostic basées sur la seule variation de l'indice réfractométrique du sérum sanguin soient restées négatives : les résultats de TINOZZI (1928) sur 300 malades (dont 158 porteurs de tumeurs malignes) ont établi que la méthode réfractométrique ne peut servir pour le diagnostic des tumeurs, parce que différentes maladies peuvent faire varier l'indice réfractométrique dans le même sens, et que, d'autre part, la même maladie peut donner des valeurs tout à fait différentes.

ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS (1930) ont d'ailleurs montré que l'intervention des lipides dans le dosage réfractométrique des protéines du sérum entraîne une grande inexactitude.

b. **Variations qualitatives dans la composition du sérum.** — D'après LŒPER, FORESTIER et TONNET (1920), on trouve souvent dans le sérum cancéreux une augmentation de la globuline par rapport à la sérine. FILINSKY (1922) n'observe pas, dans le cancer, de modifications appréciables de la quantité d'albumine du sérum, non plus que du rapport sérine/globuline, sauf dans les cas de métastases hépatiques.

GUSSIO (1923) trouve chez les cancéreux la globuline augmentée et la sérine diminuée : mais cette modification est parallèle à la déchéance organique ; comme elle accompagne aussi d'autres affections (par exemple, celles qui sont dues aux pyogènes communs), elle reste sans valeur diagnostique ou pronostique.

PUECH (1926) trouve aussi dans les cachexies cancéreuses une augmentation nette des globulines. On peut mentionner ici que KOTZAREFF et WEYL (1923) ont constaté que le sérum des cancéreux soumis à l'électrophorèse donne, au pôle positif, un précipité plus volumineux que le sérum normal.

Nous retiendrons de ces travaux une augmentation de la globuline par rapport à la sérine, ce qui laisse prévoir une certaine instabilité dans le sérum.

c. **Altérations de la stabilité et du pouvoir d'adsorption.** — Les modifications du pouvoir d'adsorption du sérum dans le cancer ont été constatées d'une manière plus empirique que systématique. La plupart des réactions proposées pour le diagnostic sérologique reviennent, en effet, à standardiser les conditions quantitatives qui amènent un sérum normal à la limite de sa capacité d'adsorption pour une substance donnée (l'iode dans la réaction de Botelho). Dans ces conditions-limite, si la stabilité d'un sérum est diminuée, on constate l'apparition d'une floculation : c'est d'ailleurs le sens de l'interprétation qu'ont donnée ROUSSY et PEYRE (1927) pour la réaction de Botelho.

ITCHIKAWA (1928) a montré l'influence des variations du rapport sérine/globuline sur les résultats de cette réaction :

Sérine élevée......	Botelho *négatif* même avec un *sérum cancéreux*.
Globuline élevée....	Botelho *positif* même avec un sérum *non cancéreux*.

D'autre part, il résulte de nos recherches que le réactif iodo-ioduré semble intéresser électivement l'euglobuline. La réaction de Botelho apparaît ainsi comme une mise en évidence (indirecte) de l'altération de la liaison de l'euglobuline sur le restant du sérum.

Des mécanismes du même ordre semblent présider à d'autres réactions proposées pour le séro-diagnostic des cancers, en faisant intervenir l'adsorption de colloïdes organiques (réaction de Fry, réaction de la prostaxie de Fischer, réaction de Clémente), — de tannin (réaction de Wigand), — de sels métalliques (réaction au nitrate d'argent de Lange et Herr ou à l'iodure d'argent de Kottmann) — ou de colorants comme l'éosine et le rouge neutre (Roffo).

d. **L'adsorption de diastases : pouvoir antidiastasique.** — Au lieu de faire adsorber au sérum un corps inerte, on peut tout aussi bien le mettre en présence de diastases d'actions connues et constater comparativement le ralentissement qui résulte de la présence du sérum, ce dernier adsorbant plus ou moins énergiquement ces diastases : d'où diminution de leurs actions. Le sérum normal possède déjà le pouvoir de ralentir le fonctionnement de certaines diastases, et on a recherché si le sérum cancéreux comportait une variation spécifique de ce pouvoir inhibiteur, en s'adressant principalement à la trypsine.

MARCUS, en 1908, avait déjà signalé que le pouvoir antitryptique est augmenté au cours du cancer. STEVENIN (1911) avait constaté que l'augmentation du pouvoir antitryptique n'est pas constante (16 fois sur 24) et attribué cette augmentation du pouvoir antitryptique du sérum à des infections surajoutées. FALQUE (1922), sur 15 cancéreux, a trouvé 9 fois une augmentation du pouvoir antitryptique, les 6 autres cas étant voisins de la normale, tout en étant supérieurs. Les recherches de LEWIS (1926), puis de GUTHMANN et HESS (1928) ont confirmé le fait. Pour ces derniers auteurs, la teneur en antitrypsine (si tant est qu'on puisse donner un nom à une substance inconnue) oscille chez les cancéreux entre des valeurs inférieure et supé-

rieure à la normale, mais est élevée en moyenne.

D'après SURMONT, TIPREZ et DRUART (1927), il y a parallélisme entre les résultats obtenus par le Botelho et par la mesure du pouvoir antitryptique, un Botelho positif (que le sérum soit cancéreux ou non) coïncidant généralement avec l'augmentation du pouvoir antitryptique. Ce parallélisme laisse entrevoir une base physico-chimique commune à la réaction de Botelho et au pouvoir antitryptique (phénomène d'adsorption vraisemblablement).

Le pouvoir antidiastasique du sérum cancéreux a été aussi recherché en ce qui concerne l'action de la lipase. CORRAN et LEWIS (1928) abandonnent à l'étuve un mélange d'extrait lipasique et d'huile d'olive, en présence du sérum examiné ; en titrant par la soude l'acide gras libéré, ils constatent avec le sérum normal un indice de 17 à 20, mais de 12 à 13 seulement en opérant avec du sérum de cancéreux.

La réaction du complexe tyrosinase-paracrésol de KOTZAREFF et CHODAT (1923) est explicable également par un même mécanisme.

Cette résistance que le sérum cancéreux oppose aux actions diastasiques a permis à POLICARD et Mlle BOUCHARIAT (1926) d'utiliser le sérum de rats sarcomateux dans la culture du tissu rénal de rat. Si le sérum provient d'un rat normal, le caillot utilisé comme support pour la culture peut commencer à se liquéfier vers la douzième heure, tandis qu'avec le plasma d'un rat sarcomateux, il n'y a souvent pas de liquéfaction même au quatrième jour : ce résultat met en évidence la résistance aux actions diastasiques offerte par le caillot plasmatique d'origine sarcomateuse.

***e*. Présence anormale de produits de désintégration des substances protéiques.** — On a cherché dans le sérum la présence de produits de désintégration de la tumeur. D'après les analyses de LŒPER, THINJ et TONNET (1920), l'azote résiduel s'accroît, la plus grande partie de celui-ci étant due à l'augmentation des acides aminés.

RAMOND, PARTURIER et ZIZINE (1923) trouvent fréquemment la présence de résidus de désintégration des matières protéiques — ou amino-acidémie, — quand les tumeurs sont volumineuses.

Dans les cancers de l'appareil digestif (cancers de l'estomac, de l'intestin ou du foie), LABBÉ et MOUZAFFER (1924) observent une amino-acidémie à laquelle ils attribuent une origine plus hépatique que spécifiquement cancéreuse.

D'une façon générale et constante dans les infections, PUECH (1926) a signalé la présence de fortes hyperpolypeptidémies, qui se retrouvent également dans le sérum cancéreux, bien que l'étude du métabolisme azoté ne donne en général aucune indication.

Cette hyperpolypeptidémie, loin d'être constante dans le cancer, ne s'observe guère qu'en cas de généralisation et de cachexie, comme témoin de l'autolyse et de la désagrégation des albumines néoplasiques.

En terminant, on peut remarquer que, pour être suivie d'un résultat positif, la recherche dans le sang des produits de désintégration spécifiques du cancer exigerait que la tumeur désintégrée ait elle-même une composition spécifique.

BERGELL et DORPINGHAUS (1905), dans la dislocation hydrolytique d'un cancer du sein, avaient trouvé une augmentation des acides diaminés et une diminution de la leucine et de la tyrosine.

Dans de nouveaux travaux, ABDERHALDEN et MENDIGRECEANU (1910) ont montré que la teneur en tyrosine était la même dans le tissu sain que dans le tissu cancéreux.

En résumé, que ce soit dans la partie structurale du sérum ou parmi les déchets azotés que l'évolution de la tumeur peut jeter dans la circulation, rien de constant, de définitif ni surtout de spécifique du cancer n'est encore acquis à l'heure actuelle. Tout au plus, constate-t-on parfois — et fréquemment dans une période avancée de la maladie — une altération de l'équilibre des constituants colloïdaux mais sans qu'aucune spécificité puisse être retenue dans les réactions qui les mettent en évidence : phénomènes de floculation ou augmentation du pouvoir antidiastasique. Quand il existe, cet état d'instabilité peut être manifesté beaucoup plus simplement par l'élégante méthode de DOURIS et GIQUEL (1927) : une simple addition d'eau distillée au sérum produit un trouble plus ou moins marqué selon l'état des globulines, ce qui permet de classer les différents sérums après mesure photométrique :

Sérums normaux	0 à 3
— syphilitiques	3 à 10
— cancéreux	10 et au dessus

8. — Modifications des lipides sériques au cours du cancer. — Les lipides du sérum constituent deux grandes catégories qui n'ont de commun que leurs propriétés physico-chimiques : la cholestérine et ses éthers, et les acides gras (lécithine, graisses et savons).

Dans le cancer expérimental, HOMMA et ISSIKI (1927) ont trouvé chez la poule une légère diminution de la lipémie, quand le sang provient d'une aile greffée avec un myxosarcome. BOLAFFI (1929) a déterminé le taux de la cholestérine chez des souris normales et chez des animaux porteurs de tumeurs : le sang de la souris contient des quantités très variables de cholestérine et la teneur moyenne est sensiblement la même chez les témoins (81^mg,7 p. 100) que chez les animaux cancéreux (79^mg,86 p. 100).

Dans le cancer humain, LŒPER, DEBRAY et TONNET (1921) ont trouvé que le taux de la cholestérine est en général normal ou abaissé, tandis que les lipoïdes non cholestériniques sont augmentés. Le contraire se produirait dans les cancers accompagnés de rétention biliaire. Pour LUDEN (1922), il y a toujours dans le cancer une cholestérinémie marquée. D'après SEPTINI (1923), le taux de la cholestérineet

des acides gras du sérum reste normal, tout au moins dans les stades initiaux du processus néoplasique.

Dans le cancer génital, KLAUS (1928) constate dans 9 cas un abaissement du taux de la cholestérine. MATTICK et BUCHWALD (1928) observent les variations de la cholestérine dans le plasma et dans le sang total : dans la majorité des cancéreux examinés (85 p. 100), la teneur en cholestérine est plus grande dans le sang que dans le plasma, contrairement aux témoins (80 p. 100 des cas) chez qui la teneur du plasma en cholestérine est inférieure à celle du sang. Le taux de la lécithine varie peu. Celui des acides gras et des graisses se relève beaucoup dans le cancer ; MATTICK et BUCHWALD (1929) expliquent cette accumulation de corps gras dans le sang par une diminution de leur absorption, c'est-à-dire par une moindre aptitude de l'organisme à les utiliser.

ROFFO (1926) a attiré, d'autre part, l'attention sur le fait que le taux de la cholestérine dans le sérum varie avec l'âge, pour atteindre son maximum (2 p. 1 000 environ) entre cinquante et soixante ans. ROFFO souligne que cet âge coïncide avec celui où le cancer atteint précisément son maximum de fréquence : l'hypercholestérinémie interviendrait-elle dans la pathogénie des cancers?

Aux modifications des lipides se rattachent certaines réactions proposées pour le diagnostic du cancer : réaction de KAHN et POTTHOFF (1922), réaction de la méiostagmine d'ASCOLI et IZAR (1910) et sa modification par l'acide caproniquc de GRÈVE (1924), ainsi que la réaction de LUGER, WEIS-ASTHORN et EHRENTHEIL (1923) basée sur la protection exercée par le sérum contre l'action hémolytique de la saponine.

On ne constate d'autre part, dans le sérum des cancéreux, aucune modification dans la distribution de la cholestérine sur les divers constituants protéiques du sérum (LOISELEUR et Mlle MOREL) (1928).

9. — **Les éléments minéraux du sang et du sérum.** — JONES et ROURKE (1927) ont essayé d'expliquer par les variations de la teneur du sang en sodium, pourquoi certains élevages de souris donnaient à l'inoculation d'une tumeur 100 p. 100 de résultats positifs, alors que d'autres n'en fournissaient que 50 p. 100. Des expériences nombreuses ont montré que la teneur du sang en sodium devait, à cet égard, être mise complètement hors de cause.

Dans la tumeur du lapin, HARNES (1929) a noté que l'inoculation est suivie d'un accroissement marqué du phosphore inorganique et d'une décroissance du rapport du calcium au phosphore inorganique

Dans le cancer humain, KLOTZ (1923) trouve, dans 5 cas (sur 6) de tumeurs malignes, un chiffre normal pour le phosphore du sang total et du plasma.

En ce qui concerne les variations mêmes de la *pression osmotique* du sérum calculée à partir de l'abaissement du point de congélation, les chiffres de PEYRE et SANNIÉ (1925) montrent que les variations observées dans le sérum cancéreux rentrent presque toutes dans le cadre des variations normales : « Il n'y a pas dans le cancer de troubles de la pression osmotique du sang. »

THEIS et BENEDICT (1924), dosant le sodium, le calcium et le potassium par les méthodes de Cramer et Tsidall, le magnésium par la méthode de Denis, le phosphore par la méthode de Brieggs, ont trouvé chez les cancéreux, le calcium sanguin abaissé, le sodium normal, et le potassium souvent diminué.

SIEHLA (1926) a cherché un parallélisme entre l'abaissement de la tension superficielle déjà signalé et l'abaissement du taux du calcium (normaux = 22,6 à 24 mg, 6 p. 100 ; cancéreux = 14,2 à 22 mg p. 100).

D'après KONOPLEFF (1928), le potassium et le calcium du sérum sont diminués si les cancers s'accompagnent de cachexie ; mais les chiffres restent normaux en l'absence de cachexie.

NIKOLSKII (1929), s'adressant au calcium total du sérum, ne trouve aucune variation au cours des stades initiaux du cancer : une diminution appréciable ne peut être décelée que quand le cancer a provoqué des hémorragies, des métastases multiples et de la cachexie : la valeur du taux du calcium n'est donc pas caractéristique du cancer.

Au contraire, RÉMOND et CANTEGRIL (1930) dosant le potassium par la méthode de Hamburger observent que le taux du potassium est égal chez l'homme normal de 0gr,2 à 0gr,3 par litre de sérum, tandis que ce taux se relève légèrement dans le cancer (K = 0gr,33 p. 100) : d'où, chez les cancéreux, une légère hyperkaliémie, d'ailleurs indépendante du siège de la tumeur et de sa variété histologique.

En poursuivant leurs recherches, RÉMOND et CANTEGRIL ont trouvé une augmentation du potassium dans 39 p. 100 des cas sur 62 cancéreux. Le plus souvent, cette hyperkaliémie se manifeste chez des malades en mauvais état général et paraît indépendante du processus cancéreux ; elle relèverait plutôt d'une déficience organique, vraisemblablement rénale. Il n'en est pas de même si l'on s'adresse au potassium contenu, non pas dans le sérum, mais dans les globules blancs : alors que, dans la normale, le taux des globules blancs en potassium est de 6gr,06 p. 1 000, il s'élève, dans le cancer, à 6,76.

En 1924, A. RENAUD avait trouvé que la teneur du sang des cancéreux en potassium et en calcium était variable et inconstante à toutes les périodes de la maladie, y compris la *période de début*, la minéralisation du sang en calcium semblant augmenter avec l'évolution de la maladie, tandis que la minéralisation en potassium diminuait.

On peut rappeler ici les conclusions de Renaud : « Ces recherches ne confirment pas l'hypothèse suivant laquelle un excès de potassium ou un déficit de calcium dans les humeurs de l'organisme créerait la prédisposition au cancer et serait — sinon la cause — du moins une condition nécessaire à la cancérisation de la cellule chroniquement irritée. »

10. — **La glycémie.** — La prolifération active d'une tumeur exige un apport proportionnel d'hydrates de carbone. Il semblerait que, dans la recherche de la glycémie, l'avis des auteurs ne puisse être aussi partagé que dans les travaux précédents : la question n'est pourtant pas résolue.

D'après FREUND (1885), puis TRINKER (1890), le cancer s'accompagne toujours d'hyperglycémie, ce que confirment ROFFO et RIVAROLA (1923), puis GENTIL (1923).

Pour ROHDENBURG, KREHBIEL et BERNHARDT (1921), au contraire, la glycémie est abaissée dans 80 p. 100 des cancéreux (tube digestif, foie, vésicule biliaire).

LENOIR, MATHIEU DE FOSSEY et GOIFFON (1927) estiment que l'hyperglycémie des cancéreux est inconstante.

Dans les déterminations faites par nous-même à l'Institut du Radium, le taux de la glycémie a été trouvé semblable chez les témoins et chez les cancéreux (malades dont l'état général était encore satisfaisant).

BIERRY, RATHERY et Mlle LEVINA (1921) ont trouvé dans le sérum cancéreux une élévation considérable du sucre protéidique :

Plasma veineux normal : sucre protéidique	0gr,6 à 0gr,8 p. 1000
Plasma veineux cancéreux : sucre protéidique	1gr,4 à 2 gr. —

Pourtant CHAHOVITCH (1929) trouve une glycémie protéidique élevée dans les cancers accompagnés de dénutrition marquée, mais inchangée dans les cancers où l'état de la nutrition n'est pas modifié. Les variations du sucre protéidique seraient donc parallèles à l'état de nutrition et non seulement au cancer.

On peut noter ici que LANDEGGER et PIRKER (1928), recherchant dans le sérum des cancéreux la présence de substances susceptibles de favoriser la glycolyse, obtiennent (3 fois sur 5 cas) un résultat positif et en déduisent que cette aptitude du sérum à favoriser la glycolyse entre en jeu dans la pathogénie...

11. — **La lacticémie.** — On ne peut quitter la glycémie sans y rattacher la question réciproque de la lacticémie, le glucose constituant l'élément d'élaboration, tandis que l'acide lactique traduit le travail cellulaire et plus particulièrement le mode de glycolyse spécial à la cellule cancéreuse. Les déterminations de la lacticémie ont pris un grand intérêt depuis les expériences de WARBURG (1926) relatives à la glycolyse spéciale du tissu cancéreux.

WARBURG, WIND et NEGELEIN (1926) trouvent dans le sang veineux provenant d'un cancer greffé une lacticémie plus élevée que dans le sang artériel.

CORI (1925), dans la tumeur transmissible de la poule, dose, dans le plasma venant de l'aile portant la tumeur, une quantité d'acide lactique plus élevée que dans le plasma tiré de l'aile saine.

CORI (C.) et CORI (G.) (1928) montrent que, chez les rats porteurs de tumeurs, l'augmentation de la lacticémie est fonction du poids respectif de la tumeur, l'augmentation de la lacticémie n'étant marquée que si le poids de la tumeur est supérieur à 10 p. 100 du poids total de l'animal.

Les déterminations faites sur le cancer humain s'accordent à y montrer une lacticémie plus marquée. NOAH (1927), dans le sang veineux d'une tumeur de la fosse claviculaire, trouve 20 mg. p. 100 d'acide lactique contre 12mg,25 p. 100 dans le sang artériel. Dans un sarcome du bras, le sang veineux contient 9 mg. p. 100 d'acide lactique de plus que du côté sain (CORI).

BUTTNER (1926) considère l'élévation de la lacticémie comme caractéristique du cancer : mais une forte lacticémie accompagne généralement une lésion hépatique. VALENTIN (1925) donne comme résultats moyens :

Lacticémie normale	8 à 13,5 mg. p. 100
Cancer de haute malignité	7,2 à 17,1 mg. —

JERWELL (1928), sur 6 cancéreux, trouve 4 fois une lacticémie notablement élevée ; GUELSTEIN et FRANKSTEIN (1929), sur 51 cancéreux, 23 fois une lacticémie normale et 28 fois une lacticémie augmentée.

Pour ROFFO et GRIOT (1927), la lacticémie augmente parallèlement à l'évolution de la tumeur et atteint son maximum à la période de cachexie :

Chez les non-cancéreux, moyenne	17,16 mg. p. 100
Chez les cancéreux, moyenne	49 mg. p. 100.

La lacticémie est d'une interprétation délicate, comme MENDEL et BAUCH (1926) le font remarquer, puisque l'excès d'acide lactique peut disparaître de la circulation, pour être synthétisé par le foie en glycogène, selon la théorie de EMBDEN.

DOWNES (1929) se base également sur ce fait pour expliquer les faibles lacticémies trouvées dans certains cas de cancer. D'autre part, comme WARBURG l'a montré, la lacticémie varie avec chaque veine, selon l'importance musculaire de la région irriguée. C'est ce qui explique que HAINTZ (1929) trouve, dans un volumineux cancer de la lèvre, une lacticémie de 17mg,5 à la jugulaire contre 25 mg. aux veines du pli du coude.

Pour être complet, on peut rappeler que SCHUMACHER (1926) avait trouvé une même teneur en acide lactique chez les cancéreux et chez les non-cancéreux, teneur s'élevant à 28mg,9 en moyenne dans le cas d'altérations hépatiques (métastases, dégénérescence graisseuse).

VALENTIN (1925) avait observé une augmentation de la lacticémie dans le cas de métastases multiples ; FAHRIG (1927) n'a pas trouvé d'augmentation appréciable chez les cancéreux.

II. — Les modifications humorales dans le précancer expérimental et humain.

Les résultats précédents, — l'élévation de la lacticémie et les troubles de l'équilibre réciproque des constituants du sérum, pour ne retenir que les moins inconstants, — ne se manifestant que dans la phase du cancer constitué et plus ou moins avancé, apparaissent comme une conséquence secondaire, sans que la pathogénie puisse les retenir ni comme condition suffisante, ni comme condition nécessaire.

Au lieu de s'adresser au cancer constitué, certains expérimentateurs ont cherché à déceler les modifications du sang au cours de la cancérisation expérimentale, et même à définir un terrain précancéreux, en l'absence de toute manifestation tumorale, le cancer prenant dès lors la signification d'une maladie initialement générale.

1. — **Les modifications humorales dans la cancérisation expérimentale.** — Parmi les faits les plus originaux étudiés dans la cancérisation expérimentale, s'inscrivent les variations du point isoélectrique.

a. **Décalement du point isoélectrique.** — Vlès et de Coulon (1929) ont introduit dans la sérologie du cancer la notion du point isoélectrique.

On sait que les substances protéiques sont, en général, des ampholytes, c'est-à-dire jouissent simultanément de fonctions basiques et acides. Le type élémentaire de ces substances est représenté par les acides aminés $R \begin{cases} NH^2 \\ CO^2H \end{cases}$ possédant une fonction acide dissociable et un groupe aminé hydrolysable. Selon la réaction du milieu qui les tient en solution, la dissociation intéresse l'une ou l'autre de ces fonctions. Entre les deux extrêmes et pour une certaine valeur de la réaction, l'ampholyte voit ses deux fonctions également peu dissociées, soit même bloquées simultanément, il est alors électriquement neutre, « hermaphrodite », selon l'expression de Vlès. Soumis dans de telles conditions au champ électrique, il reste indifférent : cette réaction particulière est définie par un *p*H critique, ou *point isoélectrique*, que l'on détermine expérimentalement par la cataphorèse.

La position particulière du point isoélectrique de chaque protéine dépend de sa composition chimique : le sérum humain, qui représente un complexe de protides, possède pour la zone comprise entre *p*H = 5 et *p*H = 12, deux points isoélectriques, plus ou moins bien différenciés : α compris entre 5,5 et 6,5 et γ voisin de 11-12.

En appliquant ces notions au sérum de lapins subissant des badigeonnages de goudron, De Coulon, Nicod et Vlès (1927) ont trouvé des variations des points isoélectriques, « lorsque, sous l'influence du goudron, il se développe des tumeurs, papillomes ou cancers vrais. Dans les papillomes, le point α subit des oscillations plus ou moins irrégulières, témoins d'un « affolement physico-chimique » ; chaque changement de régime (augmentation, régression des tumeurs, apparition de malignité) est précédé ou accompagné de perturbations. Lors de la cancérisation, les oscillations irrégulières font place à une ascension lente et continue du point isoélectrique vers de fortes valeurs : il s'établit un nouvel équilibre différent du régime normal ».

b. Les **varations du pH** dans la phase précancéreuse du badigeonnage des lapins par le goudron ont montré à Sendrail (1925) un abaissement constant vers l'acidité : « l'évolution du carcinome est accompagné d'une véritable acidose ».

c. **Pour les lipides**, d'après le même auteur, et toujours dans la cancérisation par le goudron, la phase précancéreuse est accompagnée d'hypercholestérinémie : le retour brusque à la normale accompagne l'apparition des premiers caractères histologiques de malignité. L'avènement du cancer est caractérisé par l'abaissement du taux des lipoïdes phosphorés et l'augmentation des acides gras (savons).

Harnes (1929) signale, d'autre part, que l'inoculation d'une tumeur à des lapins est suivie de l'augmentation de la cholestérine et du phosphore inorganique.

d. En ce qui concerne les **éléments minéraux**, le taux du calcium s'abaisse chez les lapins au moment de la cancérisation par le goudron et se relève ultérieurement, surtout en cas d'évolution régressive. Rémond, Sendrail et Lassale (1925) en tirent des conclusions sur le rôle inhibiteur du Ca sur le processus tumoral.

e. La **glycémie protéidique** a été étudiée par Chahovitch (1929) sur des lapins badigeonnés au goudron. La normale étant de 0,4 à 0,5 p. 1 000, ce chiffre reste invariable tant qu'il n'existe sur l'oreille qu'un simple papillome, quatre mois après le début du traitement. Par contre, il y a élévation nette lorsque, dans les mois suivants, le cancer s'est développé. Il atteint 0,6 à 0,8 lorsque l'animal est dans un état de dénutrition marquée. La dénutrition joue dans ce relèvement, un rôle peut-être plus important que la cancérisation, puisque si l'état de nutrition reste bon, la glycémie protéidique reste plus ou moins normale.

Pour Sendrail (1925), la cancérisation s'accompagne toujours d'une hyperglycémie considérable qui se maintient pendant toute la durée de l'évolution pathologique et ne cède que si l'épithélioma régresse.

2. — **Les altérations humorales dans le précancer.** — Une école nouvelle essaye de rénover l'ancienne théorie humorale et de trouver une base expérimentale à la théorie de Bang : « Le cancer est toujours constitué biologiquement avant de l'être histologiquement. » C'est la théorie du précancer, qui cherche, avec Reding et Slosse (1929), à caractériser la maladie cancéreuse, outre la présence

de la tumeur, par des troubles humoraux essentiels : altérations du mécanisme de l'équilibre acide-base et du mécanisme glyco-régulateur. D'après REDING et SLOSSE, ces altérations sont indépendantes de la présence des tumeurs et précèdent l'apparition de la malignité. L'origine de ces altérations est principalement familiale : on les découvre chez les consanguins de cancéreux dans une proportion conforme à celle des statistiques modernes sur l'hérédité du terrain cancérisable. L'âge n'exerce, d'autre part, aucune influence sur l'altération du mécanisme des équilibres acide-base et ionique.

a. **Les modifications du pH sanguin.** — SLOSSE et REDING appuient leur théorie sur les déterminations suivantes :

	*p*H
Témoins normaux sans consanguins cancéreux	7,36
Consanguins de cancéreux de 16 à 30 ans	7,39
— — 30 à 40 ans	7,41
— — 40 à 58 ans	7,40
Malades porteurs de tumeurs bénignes précancéreuses	7,42
Cancéreux avant tout traitement	7,48
— débarrassés de leurs tumeurs par exérèse	7,43
— guéris par les radiations	7,40
— en récidive après les radiations	7,47
— aggravés	7,49

Nous ne rappelons pas ici les réserves déjà faites sur la valeur absolue de l'alcalose constatée sur le sérum des cancéreux établis.

Si l'on admet formellement la valeur absolue des chiffres précédents, l'examen de ce tableau semble plutôt établir une relation nette entre l'alcalose et la présence — ou la disparition — de la tumeur. Quoi qu'il en soit, l'importance de cette théorie ne peut être sous-estimée, puisqu'elle offre une solution aux problèmes de la pathogénie et de l'hérédité du cancer. Des vérifications complémentaires semblent pourtant indispensables.

Mais une autre face de la théorie du précancer réside dans les troubles du mécanisme glyco-régulateur, puisque, d'après REDING (1928) : « l'existence simultanée de l'alcalose du plasma, du déséquilibre ionique et de la courbe d'hyperglycémie peut contribuer très utilement au diagnostic précoce du cancer ».

b. **L'hyperglycémie provoquée.** — L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée consiste à déterminer le taux du sucre sanguin chez un sujet à jeun, puis à lui faire absorber une solution de glucose, et à déterminer la glycémie, de trente minutes en trente minutes. Celle-ci s'élève d'abord notablement, et reprend sa valeur initiale après quatre-vingt-dix minutes en moyenne chez les sujets normaux. En portant en abscisse le temps et en ordonnée les valeurs de la glycémie, on obtient une courbe ou « triangle d'hyperglycémie » qui semble constante chez les sujets normaux.

D'après SLOSSE et REDING, il existe toujours chez les cancéreux un trouble profond du mécanisme glyco-régulateur, et ce trouble est indépendant de la présence des tumeurs : ce trouble est caractérisé principalement par une élévation quatre à cinq fois supérieure à la normale du taux d'hyperglycémie, et par un retard considérable dans le retour au taux de la glycémie initiale. L'altération de la glyco-régulation précède l'apparition de la tumeur et est familiale.

La détermination de l'hyperglycémie, contrairement à celle du *p*H, n'offre aucune difficulté et a fait l'objet de nombreux travaux : il suffira de les examiner pour apprécier la valeur de cette épreuve, sinon dans le précancer, du moins dans le cancer établi, où, *a fortiori*, l'altération de l'hyperglycémie doit être constante, si les théories précédentes sont justifiées.

Pour D'HALLUIN (1930), les non-cancéreux présentent, dans l'épreuve de la glycémie expérimentale, une flèche dont le maximum ne dépasse jamais 0,45 et est atteinte après trente minutes, tandis que, chez les cancéreux, le maximum est retardé et dépasse toujours 0,45 (moyenne 0,745).

CYTRONBERG (1924) a déterminé le quotient glycémique (glycémie après ingestion de glucose/glycémie avant ingestion de glucose), qui est plus petit que 1 chez les normaux trois heures après l'ingestion de glucose, et supérieur à 1 (1,3) chez les cancéreux. FRIEDENWALD et GROVE (1920) avaient trouvé l'épreuve de l'hyperglycémie positive dans 72 cas (sur 75) de cancers de l'appareil digestif, mais aussi dans 5 cas de non-cancéreux.

SCHERK (1926) constate aussi un retard au retour de la glycémie initiale et une plus grande élévation de la courbe, mais principalement dans les cas accompagnés de métastases hépatiques.

ROHDENBURG, BERNHARDT et KREBHIEL (1919) avaient trouvé une augmentation nette de l'hyperglycémie, mais sans aucune relation avec la localisation de la tumeur, et lui ont dénié toute valeur diagnostique, puisque les mêmes variations se retrouvent dans la néphrite, le diabète, la grossesse la syphilis et la tuberculose.

Pour LENOIR, MATHIEU DE FOSSEY et GOIFFON (1927), la prolongation de la courbe d'hyperglycémie, bien qu'elle se produise chez un tiers des cancéreux, n'est pas assez constante pour résoudre le problème diagnostique.

BIEMER (1922) a refusé aussi à la courbe d'hyperglycémie toute valeur diagnostique, retrouvant deux fois seulement, sur 15 cancers, la courbe donnée comme typique.

Bien que la technique ait sa part dans la divergence des conclusions de ces expérimentateurs, l'altération du mécanisme glyco-régulateur demande à être établie avec plus de rigueur encore pour apparaître comme un des éléments essentiels et spécifiques du cancer établi, et *a fortiori* du précancer.

***

L'impression qui résulte de l'examen de ces travaux ne laisse pas d'être quelque peu décevante.

Parmi les éléments transitoires du métabolisme, il semble que la *lacticémie* soit généralement augmentée, tout au moins dans le sang provenant de la tumeur.

En ce qui concerne les modifications structurales du sérum, on peut retenir, comme établie, une altération fréquente de sa stabilité, dans le cancer déjà évolué, mais sans que ce fait ait un caractère inéluctable ni spécifique : ne retrouverait-on pas d'ailleurs des altérations du même ordre, au cours d'autres états pathologiques, si on les soumettait à une enquête aussi large qu'on l'a faite pour le cancer? D'ailleurs le cancer, intéressant surtout les individus à l'âge mûr et à l'âge avancé, trouve souvent un terrain que des affections antérieures ou surajoutées ont préalablement modifié, et sans que le fait présente, dans ce cas, aucune relation avec le processus proprement cancéreux.

Si la pratique des réactions actuelles (réactions de floculation ou d'adsorption de diastases) doit être abandonnée, faut-il enregistrer définitivement ce résultat négatif et renoncer à trouver dans le sang une altération spécifique, tant que la maladie reste à un stade imperceptible et localisé dans un tissu que l'analyse chimique, non plus que les méthodes humorales n'arrivent pas encore à différencier du tissu sain? La réponse semble devoir rester négative, à moins que de nouveaux travaux (déterminations du *p*H ou du point isoélectrique...) puissent permettre d'établir avec certitude l'établissement d'un terrain spécifiquement précancéreux.

On pourrait expliquer tous ces résultats négatifs par le manque de sensibilité des techniques physico-chimiques d'investigation : KREBS et KUBOWITZ (1927) pourtant n'ont pas été plus heureux en s'adressant à un réactif biologique et n'ont trouvé aucune différence, par la technique de Warburg, en opérant avec du sérum normal ou avec du sérum de cancéreux.

Dans l'état actuel de la question, ni la pathogénie ni le diagnostic des maladies cancéreuses ne peuvent trouver d'indications dans une modification spécifique des propriétés du sérum des cancéreux, du moins tant que de nouvelles précisions n'auront été apportées au retentissement sur le sang des états précancéreux et de la cancérisation expérimentale.

BIBLIOGRAPHIE (1)

ABDERHALDEN et MENDIGRECEANU, *Zeitschr. f. physiologische Chemie*, 1910, t. LXIX, p. 65.

ACHARD et CLERC, *C. R. Soc. biol.*, 1901, t. LIII, p. 708.

(1) Pour éviter un double emploi, le lecteur est renvoyé à la Bibliographie qui suit l'article de M. LAVEDAN (dans le numéro 12 de *Paris médical*, année 1931), en ce qui concerne certains articles, expressément indiqués.

ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS, *C. R. Soc. biol.*, 1930, t. CIII, p. 679.

ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS, *Bull. Soc. chim. biol.*, 1930, t. XII, p. 417.

ASCOLI et IZAR, Voy. article de LAVEDAN, n° 12.

BAUER, *Zeitschr. f. Krebsf.*, 1923, t. XX, p. 358.

BERGELL (P.) et DORPINGHAUS (TH.), *Deuts. med. Wochenschr.*, 1905, n° 36.

BIEMER (H.), *Deutsche med. Wochenschr.*, 1922, t. L, n° 19.

BIERRY, RATHERY et LEVINA (Mlle), *C. R. Acad. sciences*, 1921, t. CLXXIII, p. 56.

BOLAFFI (A), *Zeitschr. f. Krebsforschr.*, 1929, t. XXX, n° 2, p. 170.

BUTTNER, *Klin. Woch.*, 1926, n° 33.

CARMINATTI (V.), Voy. article de LAVEDAN, n° 10.

CHAHOVITCH (H.), *C. R. Soc. biol.*, 1929, t. C, n° 1, p. 58.

CHIGI (C.), *Tumori*, 1929, t. XV, n° 4, p. 482.

CLEMENTE (G.), Voy. article de LAVEDAN, n° 13.

CORRAN (.R.-F.) et LEWIS (W.-C.), *Biochem. Journ.*, 1928, t. XXII, n° 2, p. 451.

CORI, *Journ. of biol. chem.*, 1925, t. LXV, p. 397.

CORI (C.) et CORI (G.), (*Journ. Cancer Research*, 1928, t. XII, p. 301.

COULON (A. DE), NICOD (J.) et VLÈS (F.), *Arch. de phys. biol.*, 1927, t. V, p. 245.

CYTRONBERG (S.), *Polskie Arch. med. Wewnetrznez*, 1924, t. I.

DELLA ROSA, *Arch. di patol. e clinic. med.*, 1923, t. II.

DODDS (E.) et LAWSON (W.), *Report of the intern. Conference on cancer*, 1928, p. 443.

DOURIS (R.) et GIQUEL, Voy. Article de LAVEDAN, n° 17.

DOURIS (R.), MONDAIN (CH.) et PLESSIS (M.), *C. R. Acad. sciences*, 1929, t. CLXXXVIII, p. 587.

DOWNES, *Journ. of Cancer Research*, 1929, t. XII, p. 268.

FAHRIG, *Zeitschr. f. Krebsforschr.* 1927, t. XXV, p. 146.

FALQUE, Thèse, Paris, 1922.

FILINSKY, *Presse médicale*, 1922, p. 236.

FISCHER (R.), *Les Néoplasmes*, 1925, t. II, p. 129.

FISCHER (R.), *C. R. Soc. biol.*, 1923, t. LXXXVIII.

FRIEDENWALD et GROVE, *Am. Journ. of the med. sciences*, 1920, p. 160.

FRY (H.), Voy. article de LAVEDAN, nos 24, 25, 26, 27.

FUCHS (M.), *Med. Klinik*, 1928, t. XXIV, n° 9, p. 337.

GENTIL, *C. R. Soc. biol.*, 1923, t. LXXXVIII, p. 1323.

GREVE, Voy. Article. de LAVEDAN, n° 28.

GROSMAND, Voy. article. de LAVEDAN, n° 29.

GUELSTEIN (E.) et FRANKSTEIN (M.), *Therapevtitchestii Arkhiv*, Moscou, 1929, t. V, p. 267.

GUSSIO (S.), *Tumori*, 1923, n° 1, p. 1.

GUTHMANN (H.) et HESS (C.), *Arch. f. Gynäkol.*, 1928, t. CXXXI, p. 462.

HAINTZ, *Klin. Wochens.*, 1929, p. 546.

HALLUIN (M. D'), *Bull. et mém. Soc. rad. méd. de France*, 1930, t. XVIII, n° 170, p. 249.

HARNES (A.-R.), *Journ. exp. med.*, 1929, t. L, n° 1.

HAYNES (G.) et WOLF (C.), Voy. art. de LAVEDAN, n° 32

HOMMA (J.) et ISSIKI (T.), *Gann*, oct. 1927, t. XXI, n° 3.

ITCHIKAWA (K.), Voy. article. de LAVEDAN, n° 34.

JAUMAIN (D.), *C. R. Soc. biol.*, 1930, t. CIII, n° 11, p. 947.

JERWELL, *Acta med. Scand.*, Stockholm, 1928.

JONES (E. E.) et ROURKE (D.), *Journ. Cancer Resaerch*, 1927, t. XI, n° 3, p. 232.

KAHN et POTTHOFF, *Klin. Woch.*, 1922, t. I, p. 372.

KLAUS (K.), *Biochem. Zeits.*, 1928, t. CCI, p. 286.

KLOTZ (A.), *C. R. Soc. biol.*, 1923, t. LXXXIX, p. 1337.

KONOPLEFF (P.), *Journ. Sowremennoï Khirourguii*, Leningrad, 1928, t. CXI, p. 831.

KOTTMANN, *Schweiz. med. Woch.*, 1920, t. L, p. 644.
KOTZAREFF et CHODAT, *C. R. Acad. sciences*, 1923, t. CLXX, p. 460.
KOTZAREFF et WEYL, *Paris médical*, 1923, t. LII, p. 524.
KREBS (H.) et KUBOWITZ (F.), *Biochem. Zeitschr.*, Berlin, 1927, t. CLXXXIX, n° 1, p. 194.
KUSTER (E.) et KOULEN (K.), *Fermentforschung*, 1928, t. IX, p. 265.
LABBÉ (M.) et MOUZAFFER, *C. R. Soc. biol.*, 1924, t. XCI, p. 1029.
LACLAU (N.) et RABINOVITCH (R.), *C. R. Soc. biol.*, 1925, t. XCIV, p. 1635.
LANDEGGER (G.) et PIRKER (H.), *Zeitschr. f. Immunitätsforschr. u. exp. Therapie*, Iéna, 1928, t. LV, nos 3-4
LANGE et HEUER, *Deutsch. med. Woch.*, 1924, t. L, p. 35.
LECOMTE DU NOUY, *Ann. Inst. Pasteur*, 1928, t. LII.
LE NOIR (P.), MATHIEU DE FOSSEY (A.), et GOIFFON (R.), *Presse médicale*, 1927, p. 109.
LENOIR (P.), RICHET (CH.) et MATHIEU DE FOSSEY, *Soc. méd. des hôp.*, 1923, t. XLVII, p. 609.
LEWIS (W.-C.-M.), *Brit. med. Journ.*, Londres, 1926, n° 3437, p. 920.
LŒPER, DEBRAY et TONNET, *C. R. Soc. biol.*, 1921, t. LXXXV, p. 423.
LŒPER, FAROY et TONNET, *C. R. Soc. biol.*, 1920, t. LXXXIII, p. 993.
LŒPER, FORESTIER et TONNET, *Presse médicale*, 1923.
LŒPER, THINJ et TONNET, *Progrès méd.*, 1920, t. XXXV.
LOISELEUR (J.) et MOREL (Mlle R.), *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII, p. 1271.
LOISELEUR (J.), et MOREL (Mlle R.), Voy. Article de LAVEDAN, n° 41.
LUDEN, *The Canadian med. Assoc. Journ.*, Montréal, 1922, t. XII, p. 147.
LUGER, WEIS-ASTHORN et EHRENTEIL, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, 1923, t. XXXVI, p. 17.
MARCUS, *Klin. Woch.*, Berlin, 1908, p. 689.
MATTIK (W.) et BUCHWALD (K.), *Journ. Cancer Research.*, 1928, t. XII, n° 3, p. 236.
MATTICK (W.) et BUCHWALD (K.), *Journ. Cancer Research*, 1929, t. XIII, n° 2, p. 157.
MENDEL et BAUCH, *Klin. Wochenschr.*, 1926, n° 28.
MONDAIN (CH.), DOURIS (R.) et BECK (J.), Voy. Article de LAVEDAN, n° 49.
MONDAIN (CH.), DOURIS (R.) et BECK (J.), *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1926, t. XL, n° 5, p. 431.
NIKOLSKII (I.), *Voprossy Onkologuii*, Kharkof, 1929, t. II, n° 4, p. 215.
NOAH, *Klin. Wochenschr.*, 1927, n° 31.
ŒKHOVSKAYA (M.) et BERTCHINSKAYA (N.), *Voprossy Onkologuii*, Kharkoff, 1928, t. I, n° 2, p. 101.
PEYRE et SANNIÉ, *Bull. Assoc. franç. Etude du Cancer*, 1925, t. XIV, p. 350.
POLICARD (A.) et BOUCHARLAT (M.), *C. R. Acad. sciences*, 1926, t. CLXXXII, n° 6, p. 418.
PUECH (A.), *Bull. Soc. sciences méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc*, 1926, t. VII, n° 6, p. 147.
RABINER (P.-S.) *Vestnik Chirourguii i pogranitchnykh oblastey*, Leningrad, 1928, t. XV, p. 51.
RAMOND, PARTURIER et ZIZINE, *Bull. Soc. hôp. de Paris*, 1923, t. XLVII, p. 947.
REDING (R.), Liége, 1928, Vaillant Carmann, éditeur.
REDING (R.) et SLOSSE (A.), *Bull. Assoc. franç. Etude du cancer*, 1929, t. XVIII, n° 2, p. 122.
RÉMOND (R.) et CANTEGRIL (E.), *C. R. Soc. biol.*, 1930, t. CIII, n° 2, p. 63.
RÉMOND (A.) et CANTEGRIL (E.), *C. R. Soc. biol.*, t. CIII, n° 10, p. 764.
RÉMOND (A.) et CANTEGRIL (E.), *C. R. Soc. biol.*, 1930, t. CIV, n° 17, p. 293.
RÉMOND, SENDRAIL et LASSALE, *C. R. Soc. biol.*, 1925, t. XCIII, p. 1061.
RENAUD (A.), *Bull. Assoc. franç. Etude du cancer*, 1924, t. XIII, n° 4, p. 288.
RENAUD (M.), *Bull. Assoc. franç. Etude du cancer*, 1923, t. XII, p. 79.
REPREFF (A.-B.), *Voprossy Onkologuii*, Kharkoff, 1928, t. I, n° 1, p. 1.
ROFFO (A.-H.), *Les Néoplasmes*, 1926, t. V, p. 174.
ROFFO (A.-H.), *Bol. del Inst. med. exp.*, Buenos-Aires, 1926, t. II, n° 11, p. 195.
ROFFO (A.-H.), *Les Néoplasmes*, 1927, t. VI, p. 5.
ROFFO (A.-H.) et CORRÉA, *Les Néoplasmes*, 1924, t. III.
ROFFO (A.-H.) et CORRÉA, *Les Néoplasmes*, 1926, t. V, n° 1, p. 12.
ROFFO (A.-H.) et GRIOT (C.), *Bol. Inst. med. exp.*, Buenos-Aires, 1927, t. III, n° 16, p. 373.
ROFFO et RIVAROLA, *Memoria del Inst. de med. exp.*, Buenos-Aires, 27 décembre 1923.
ROHDENBURG, KREBHIEL et BERNHARDT, *Journ. Am. med. Assoc.*, 1919, n° 72, p. 1258.
ROHDENBURG, KREBHIEL et BERNHARDT, *Journ. of Cancer Research*, 1921, t. VI, p. 223.
ROUSSY (G.) et PEYRE (E.), Voy. art. de LAVEDAN, n° 67.
RUBIN (E.-H.), *Am. Journ. medic. sciences*, Philadelphie. 1927, t. XXIV, n° 5, p. 680.
RUD (E.), *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVI, n° 5, p. 366.
SANNIÉ (C.), *Bull. Assoc. franç. Etude du cancer*, 1929, t. XVIII, n° 3, p. 223.
SANNIÉ (C.) et PEYRE (ED.), *Bull. Assoc. franç. Etude du cancer*, 1926, t. XV, n° 15, p. 199.
SCHERK (G.), *Klin. Woch.*, 1926, t. V, p. 32.
SCHNEIDER (E.) et ACHELIS (H.), *Klin. Woch.*, 1928, t. VII, n° 41, p. 1955.
SCHREUS, *Klin. Woch.*, Berlin, 1929, t. VIII, n° 38.
SCHUMACHER, *Klin. Woch.*, 1926, t. V, p. 497.
SENDRAIL (M.), Toulouse, 1925, Bonnet édit.
SEPTINI (C.), *Les Néoplasmes*, 1923, p. 245.
SIEHLA (K.), *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. XCIV, p. 980.
SLOSSE et REDING, *Le Cancer*, Bruxelles, 1927, t. IV.
SOLOWIEW (B.-N.), *Zeitschr. f. Krebsforch.*, 1925, p. 268.
STÉVENIN (H.), Thèse, Paris, 1911.
SURMONT (H.), TIPREZ (J.) et DRUART (A.), Voy. art. de LAVEDAN, n° 71.
THEIS, *Journ. of Cancer Research.*, 1921, t. VI, p. 127.
THEIS et BENEDICT, *Journ. of Cancer Research*, 1924, t. VIII, p. 494.
TINOZZI (F.-P.), Voy. art. de LAVEDAN, n° 75.
VALENTIN, *Münch. med. Woch.*, 1925, t. LXXII, p. 86.
VAN ALLEN (C.-M.), *Journ. exp. med.*, New-York, 1927, t. XLV, n° 1, p. 87.
VLÈS et DE COULON, *Arch. de phys. biol.*, 1929, t. VII, n° 5.
WARBURG (O.), Berlin, 1926, Springer édit..
WARBURG (O.), WIND et NEGELEIN, *Klin. Woch.*, 1926, t. V, p. 829.
WEISS (S.), SUMEGI (S.) et UDVARDY (L.), *Klin. Woch.*, 1928, t. VII, n° 25, p. 1178.
WIGAND (R.), Voy. art. de LAVEDAN, n° 82.
WOODARD (H.), *Journ. Cancer Research*, New-York, 1930, t. XIV, n° 2, p. 319.

L'ACTION DES GLUCOSIDES SCILLITIQUES DANS LES NÉPHRITES SCARLATINEUSES AIGUES

PAR

A. STROE

Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades de Bucarest.

et Mlle P. KLINGER

Il est classiquement admis qu'il est préférable de s'abstenir d'administrer des diurétiques au cours des néphrites aiguës. En effet, l'épithélium rénal est alors susceptible de voir s'aggraver ses lésions et l'administration du médicament peut aboutir à des résultats contraires à ceux qu'on cherchait.

Il nous a semblé pourtant qu'une abstention systématique est excessive et que l'administration d'un diurétique peut être envisagée au cours de certaines néphrites infectieuses secondaires des néphrites de la scarlatine en particulier.

On se trouve devant des néphrites scarlatineuses à évolution prolongée, avec œdèmes marqués, oligurie accusée, rétention chlorurée et azotée importante. Cet ensemble clinique dure depuis de nombreux jours, voire des semaines, et le traitement hygiéno-diététique n'a aucune influence. L'oligurie persiste, les œdèmes augmentent, des signes d'intoxication urémique : céphalée, obnubilation, torpeur, convulsions, font leur apparition.

C'est dans ces cas que nous avons été amenés à envisager l'administration d'un diurétique, et nous avons essayé les glucosides scillitiques (scillarène), dont nous avons étudié l'action et les effets thérapeutiques.

Il résulte de nos recherches que le médicament n'a pas d'action nocive sur la cellule rénale, puisque dans aucun des cas étudiés nous n'avons constaté, à la suite de l'administration des glucosides scillitiques, l'aggravation des manifestations cliniques de la néphrite (œdèmes, albuminurie) ou l'apparition des symptômes d'intoxication urémique, comme les vomissements ou la somnolence. L'examen attentif des urines, surtout du culot de centrifugation, nous a préoccupé tout particulièrement. En effet, une action irritative du médicament sur l'épithélium rénal se serait traduite en premier lieu par l'apparition ou l'augmentation des hématies et des cylindres granuleux dans les urines, ce qui aurait constitué le signal d'alarme d'une action thérapeutique nocive et commandé sa suspension. Disons tout de suite qu'à aucun moment nous n'avons constaté de semblables manifestations.

Les 21 cas que nous avons étudiés comprennent neuf néphrites hydropigènes, cinq azotémiques, et sept formes mixtes.

Nous avons employé les glucosides scillaréniques en petites quantités : les doses quotidiennes ont été soit de deux à trois comprimés (un comprimé = 0gr,0008), soit de XX à XXX gouttes (1 centimètre cube = 0gr,0008). Ces doses quotidiennes ont été fractionnées en deux ou trois prises. Le médicament peut être également administré en injection intraveineuse sous forme d'une injection d'un centimètre cube par jour.

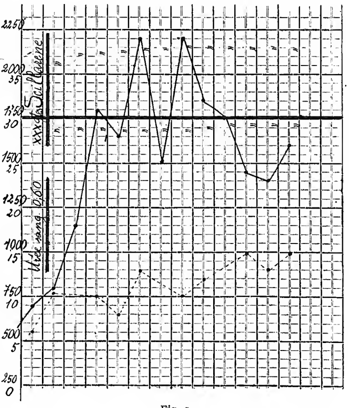


Fig. 1.

Ces doses doivent être répétées les jours suivants, jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique, en l'espèce jusqu'à l'apparition d'une diurèse suffisante, de la diminution notable des œdèmes ou de leur disparition, de la diminution de l'urée sanguine s'il s'agit d'une néphrite azotémique. Ces effets ne se manifestent qu'après plusieurs jours d'administration ; quarante-huit heures ont été le délai minimum observé. Dans certains cas nous avons dû continuer le traitement pen-

dant quinze, vingt, voire même trente jours consécutifs, sans observer aucune manifestation toxique due à l'accumulation.

Nous avons, bien entendu, soumis en même temps les malades au traitement hygiéno-diététique habituel des néphrites scarlatineuses : repos au lit, diète lactée et hydrocarbonée, ventouses scarifiées.

Les résultats ont été dans l'ensemble satisfaisants. Au point de vue clinique nous avons constaté une réduction progressive des phénomènes morbides. L'augmentation de la diurèse a été marquée et rapide, comme on peut le remarquer sur les graphiques suivants qui représentent la courbe du débit urinaire et de l'excrétion uréique dans trois de nos cas.

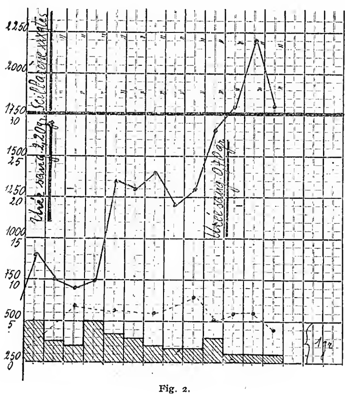


Fig. 2.

I. — Enfant de six ans amené à l'hôpital le trente-deuxième jour de la scarlatine avec anasarque généralisée. Courbe des urines et de l'urée urinaire. Augmentation rapide de la diurèse. Les traits pleins représentent la courbe de la diurèse ; en pointillé, élimination de l'urée. Pas d'albuminurie (fig. 1).

II. — Garçon de quatre ans interné le cinquième jour de l'éruption. En hachuré, quantité d'albumine urinaire. Effet retardé du diurétique (fig. 2).

III. — Fillette âgée de neuf ans, amenée dans le service le vingt-deuxième jour de la scarlatine, avec œdèmes généralisés, double hydrothorax, hématurie et cylindrurie abondante, azotémie importante (1,60 p. 1000). Augmentation rapide de la diurèse (fig. 3).

Le dosage de l'urée sanguine a montré une diminution constante du taux de celle-ci, correspondant à l'augmentation parallèle de l'urée urinaire.

L'effet des glucosides scillitiques sur la rétention du chlorure de sodium a été des plus difficile à apprécier. A ce point de vue, nos malades se divisent en deux groupes. Certains d'entre eux ont eu leur scarlatine en ville, sans soins médicaux et sans suivre aucun traitement hygiéno-diététique. Ils ont été amenés en pleine néphrite à l'hôpital où ils ont été soumis à un régime hypochloruré strict. Il est évident que la diminution des chlorures est due, dans ces cas au moins, en grande partie au régime.

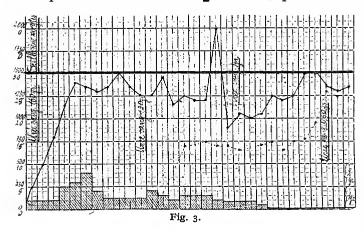
Mais, dans un second groupe, il s'agit de malades qui entrèrent à l'hôpital dès le début de la scarlatine et qui firent leur néphrite dans le service, malgré le régime déchloruré auquel ils furent strictement soumis et les prescriptions d'hygiène habituelles. Dans ces cas, l'administration des glucosides scillitiques a eu une action nette sur l'élimination chlorurée, le jeu des chlorures étant en rapport avec la diurèse et le régime.

Il peut arriver, tout comme dans les néphrites chroniques, que les glucosides scillitiques ne soient pas supportés par certains malades. Nous avons rencontré une semblable intolérance médicamenteuse chez un enfant dont nous avons dû interrompre le traitement au scillarène, par suite de vomissement, et bien que cet enfant fût en amélioration au point de vue de l'insuffisance rénale. Dans un autre cas, l'administration des glucosides scillitiques n'amena aucune amélioration. Il s'agissait d'ailleurs d'un cas grave, dans lequel tous les traitements essayés préalablement s'étaient avérés inefficaces : les infusions diurétiques, le sérum glucosé hypertonique intraveineux, le goutte-à-goutte rectal au sérum glucosé, les ventouses scarifiées dans la région lombaire avaient également échoué.

Nous nous croyons donc autorisés à conclure de nos recherches que les glucosides scillitiques administrés dans les néphrites de la scarlatine n'exercent aucune action nocive sur le parenchyme rénal, puisque ni l'analyse complète des urines, ni l'examen minutieux du sédiment urinaire, ni les dosages multiples de l'urée sanguine n'ont montré de modification traduisant une aggravation des lésions des éléments nobles du rein.

Cette absence de toute manifestation d'irri-

tation rénale nous semble présenter un intérêt doctrinal sur lequel il n'est pas inutile d'insister. On sait qu'à la suite des travaux expérimentaux de Martin Fischer (de Cincinnati), le rôle du rein dans la rétention des chlorures et la production des œdèmes a été nié de plus en plus, à mesure que le rôle des facteurs extrarénaux apparaissait plus important. Le rôle des facteurs extrarénaux dans ce syndrome a été bien mis en évidence en France, par Chabanier et Paul Blum, qui ont apporté en faveur de cette thèse d'importants arguments tirés du domaine de la clinique. Cette mise en évidence du rôle primordial, sinon exclusif, des éléments tissulaires et interstitiels dans la production de la rétention hydrochlorurée n'a pas manqué de modifier nos conceptions sur le mécanisme intime des diurétiques qu'on considérait auparavant comme agissant directement sur l'épithélium rénal. Dans nos recherches, qui ont presque la valeur d'expériences physiologiques, l'absence de la moindre manifestation d'irritation des éléments sécréteurs du rein, alors qu'il s'agissait d'un épithélium récemment lésé et par conséquent particulièrement fragile et sensible, nous semble constituer un argument important en faveur d'une action extrarénale du diurétique. Cette action est d'ordre général, très probablement tissulaire et interstitielle, et le nom de diurétique interstitiel nous paraît correspondre bien mieux à la réalité des faits. Quoi qu'il en soit, pour rester uniquement sur le terrain pratique, nous sommes en droit de conclure que les effets des glucosides scillitiques tels que : augmentation de la diurèse, diminution des œdèmes, diminution de l'azotémie, et augmentation de l'azote urinaire, ont été suffisamment marqués pour nous autoriser à préconiser l'emploi de ce diurétique au cours des néphrites scarlatineuses comme adjuvant du traitement hygiéno-diététique classique.


Fig. 3.

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'insulinémie dans l'obésité et la maigreur.

D. Columba (*Il Policlinico*, Sez. pratica, 16 février 1931) recherche l'insulinémie en extrayant par la méthode de Dodds à l'acétone-acide picrique cette hormone de 30 centimètres cubes de sang prélevés au pli du coude et en injectant l'extrait obtenu chez des lapins à jeun depuis dix-huit heures : on peut mesurer ainsi son pouvoir hypoglycémiant. Ce pouvoir est toujours moindre chez les obèses que chez les maigres et chez les individus normaux. Il existe donc chez les obèses un état d'hypo-insulinémie en rapport, semble-t-il, avec un état latent d'insuffisance fonctionnelle du pancréas.

Jean Lereboullet.

Un illustre tuberculeux : Napoléon Ier.

Se fondant sur l'autopsie faite par Antomarchi, U. Soli (*Lotta contro la tubercolosi*, décembre 1930) confirme l'opinion d'après laquelle la mort de Napoléon était due à un cancer de l'estomac et non, comme l'a soutenu De Paoli, à une forme de tuberculose gastrique hyperplastique. Mais les données de l'autopsie, qui montra à côté de lésions pulmonaires tuberculeuses récentes, des lésions pleurales anciennes, et un grand nombre d'allusions historiquement acceptables répandues un peu partout, en particulier dans la correspondance personnelle, et dont une iconographie vraiment impressionnante rend témoignage, conduisent l'auteur à penser que Napoléon était gravement menacé de tuberculose pulmonaire pendant la campagne d'Italie de 1796-1797. Un repos ultérieur dans la villa de Mombello et un séjour de treize mois dans le climat chaud et sec de l'Egypte permirent à l'infection de rétrocéder ; la guérison s'acheva pendant le Consulat et les premières années de l'Empire ; à Sainte-Hélène la maladie reprit le dessus, mais fut masquée par le cancer de l'estomac qui évoluait en même temps.

Jean Lereboullet.

Action de la caduque sur la croissance post-natale.

Dans deux importants mémoires, R. de Nunno (*Atti della R. Accademia medico-chirurgica di Napoli*, anno LXXXII, 1928-1929) expose les résultats de ses recherches sur l'action de l'administration au cobaye d'extraits de caduque (extraits de caduque de vache) depuis la naissance jusqu'à la puberté. Chez le mâle, la caduque influence favorablement la croissance post-natale prépubertaire et fait augmenter, non seulement le poids des muscles et des principaux viscères, mais encore la longueur et la largeur du squelette. Chez la femelle, on constate au contraire une inhibition de la croissance pondérale, de graves altérations des organes génitaux qui restent hypoplasiques, un allongement dysharmonique des membres par rapport au tronc, un dépôt exagéré de sels calcaires dans les os. Dans les deux sexes le poids des capsules surrénales augmente au profit de la corticale et la croissance des poils est stimulée. Cette action complexe ne peut être due aux

tréphones contenues dans les extraits, car celles-ci ont été détruites par la chaleur, ni à des hormones d'autres glandes présentes dans les formations déciduales au moment de leur prélèvement (follicule ou hypophyse surtout), car leur action physiologique est différente. Il semble donc qu'il faille l'attribuer à une substance élaborée par la caduque et qui serait antagoniste de la sécrétion ovarienne. JEAN LEREBOULLET.

Lymphome malin (maladie de Hodgkin) et lymphosarcome.

L'étude clinique et anatomo-pathologique de plus de 500 cas de lymphome malin et de lymphosarcome permet à I. LEVIN (*The Journ. of the Amer med. Assoc.*, 7 février 1931) de conclure à l'identité de ces deux affections qu'il classe dans le groupe des tumeurs malignes ; ce ne seraient que deux phases du même processus et on pourrait rencontrer les lésions de ces deux affections chez le même malade et même en des points différents d'une même coupe. Une adénite inflammatoire peut précéder le lymphome malin ou le lymphosarcome. Dans près de 50 p. 100 des cas les adénopathies étaient cervicales et unilatérales, représentent un stade de début de la maladie ; mais secondairement tous les cas se généralisèrent ; il semble donc que même au début il faille considérer tout le tissu lymphoïde comme suspect de malignité. La radiothérapie doit donc être employée suivant les méthodes adoptées dans les cancers qui sont sujets aux métastases (cancer du sein par exemple) ; on ne traitera pas seulement les ganglions malades, mais encore, à titre préventif, tous ceux qui pourraient le devenir. Il semble à l'auteur qu'avec un diagnostic précoce une telle méthode pourrait donner des survies beaucoup plus longues que celles qu'on observe actuellement.

JEAN LEREBOULLET.

Effets de la spléno-contraction adrénalinique sur le sang périphérique et leur valeur pratique.

De nombreux travaux récents ont montré les renseignements précieux que pouvait fournir l'épreuve de la spléno-contraction adrénalinique. Mais, dit M. LEVI (*Minerva medica*, 27 janvier 1931), il est souvent difficile d'apprécier la spléno-contraction, et sa mesure indirecte par l'augmentation du taux des globules rouges ou des plaquettes fournit des résultats parfois de peu d'amplitude ou sujets à erreur. Aussi emploie-t-il comme critère la numération des résidus nucléaires et des cellules eudothélioïdes d'origine splénique effectuée sur des frottis colorés au May-Grünwald-Giemsa ; ces éléments augmentent en effet de façon importante après la spléno-contraction. Leur étude a montré à l'auteur des variations numériques au cours de la journée qui seraient en faveur de l'existence de contractions rythmiques de la rate chez le sujet normal. Il pense que cette méthode de numération des résidus nucléaires peut être utile pour l'examen fonctionnel de la rate.

JEAN LEREBOULLET.

Hyperguanidinémie et tétanie.

On sait que plusieurs auteurs, se basant sur des expériences faites chez l'animal, considèrent l'hyperguanidinémie comme un des facteurs essentiels de la tétanie. E. TRANT et R.-P. MAC FATE (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 24 janvier 1931) ont dosé à plusieurs reprises la guanidine chez une malade atteinte de tétanie ; alors que le taux du calcium était normal chez cette malade, ils ont observé une élévation notable du taux de la guanidine qui atteignait 31 à 60 milligrammes par 100 centimètres cubes au lieu du taux normal de 20 à 26 milligrammes. Cette élévation n'était d'ailleurs pas en rapport avec la fréquence des crises ; elle persistait alors que la malade était très améliorée par un traitement par le calcium et l'extrait parathyroïdien et n'avait plus présenté de crises depuis un mois.

JEAN LEREBOULLET.

L'otosclérose, trouble du métabolisme.

LOUIS MIRVISH (*The Journal of Laryngology and Otology*, juillet 1930), à la suite des tentatives faites dans ces dernières années pour traiter l'otosclérose par des préparations endocriniennes, et des quelques résultats heureux publiés après l'emploi d'extrait parathyroïdien, a étudié de façon approfondie quelques cas d'otosclérose traités par l'hormone parathyroïdienne, cas qu'il a suivis pendant un à trois ans et dans lesquels l'acuité auditive a été continuellement vérifiée par des épreuves quantitatives.

Dans les cas rapportés, l'administration d'hormone parathyroïdienne a définitivement arrêté les progrès de la surdité, et dans deux cas elle a donné une amélioration sensible de l'acuité auditive. L'amélioration s'est produite dans les deux premiers mois du traitement, mais ensuite aucun progrès nouveau n'a été enregistré, bien que la dose de parathormone ait été augmentée. Par ailleurs, l'amélioration s'est constamment maintenue. Pour Mirvish, l'otosclérose serait analogue à l'ostéomalacie et au rachitisme, et ces trois maladies du métabolisme auraient comme point de départ un même facteur : l'hypoparathyroïdisme.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Troubles visuels et grossesse.

Le professeur CARLOS CHARLIN, dans la *Revista Medica de Chile* (décembre 1930), rapporte deux observations, intéressantes au double point de vue général et ophtalmologique. Ces deux sujets, au septième mois d'une grossesse, présentèrent des vomissements, des céphalées et des troubles visuels (baisse de l'acuité visuelle et œdème des papilles). Le premier cas correspondait à une crise éclamptique, tandis que le second correspondait à une tumeur cérébrale (angle ponto-cérébelleux) sans altération rénale ni hypertension artérielle. La différenciation de ces deux états morbides doit donc être faite avec soin, car, tandis que la tumeur cérébrale n'est pas une indication à interrompre la grossesse, l'éclampsie par contre, avec œdème papillaire, commande l'évacuation de l'utérus dans les quarante-huit heures si l'on veut avoir quelques chances de sauver la mère.

J.-M. SUBILEAU.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

RECHERCHES PHARMACO-DYNAMIQUES SUR L'ACTION CARDIO-VASCULAIRE DE CERTAINES EAUX SULFUREUSES

PAR

Maurice VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON
et Roger BOUCOMONT

Les expériences originales que nous nous proposons de rapporter ici ont un but strictement limité.

Nous avons poursuivi des travaux d'ordre pharmacodynamique et non physiologique.

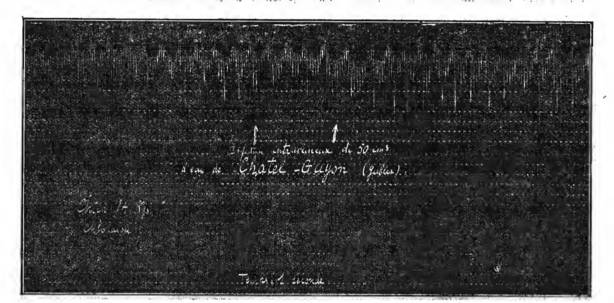
L'objet de ces recherches est de démontrer, une fois de plus, que les effets des eaux minérales, hier encore si mystérieux, peuvent être étudiés par les méthodes des sciences biologiques.

L'intérêt immédiat qui s'attaohe aux expériences que nous allons présenter est donc avant tout théorique : il est exactement de même ordre que celui qu'on accorde universellement aux recherches pures de pharmacologie, telles que l'action de l'atropine sur l'œil énucléé de la grenouille ou de la pilocarpine sur le cœur d'escargot, et vouloir le contester équivaudrait à tenir pour nuls les multiples travaux modernes de pharmacodynamie dont personne ne songe à démentir l'importance.

Le véritable intérêt pratique qu'on peut tirer des recherches que nous avons déjà publiées sur les organes isolés, c'est de permettre d'établir un étalonnage biologique des eaux minérales trop complexes pour être étudiées par d'autres méthodes ; sans que nous prétendions les assimiler aux expériences sur les organes *in situ*, leurs résultats n'en sont pas moins intéressants, puisque strictement comparables entre eux.

Bien que poursuivis, non pas sur des organes isolés, mais sur l'animal entier, les travaux que nous rapportons ici ne doivent donc pas servir à des déductions physiologiques, et encore moins cliniques, avant d'avoir fait l'objet d'une critique serrée et de recherches poursuivies sur l'homme, au griffon des sources, avec des méthodes complètement différentes.

Nous allons d'abord rapporter les résultats préliminaires d'une étude d'hydrologie expérimentale concernant l'action de différentes eaux minérales sur le fonctionnement cardio-vasculaire, dans des conditions déterminées, puis, cantonnant nos expériences à l'exploration d'une source sulfureuse du type alpin, nous approfondirons ses effets pharmacodynamiques sur l'appareil cardio-vasculaire.



Injection intraveineuse de 50 centimètres cubes d'eau de Châtel-Guyon : effets nuls sur la pression artérielle de l'animal (chien de 14 kilogrammes) (fig. 1).

I. — Étude hydrologique.

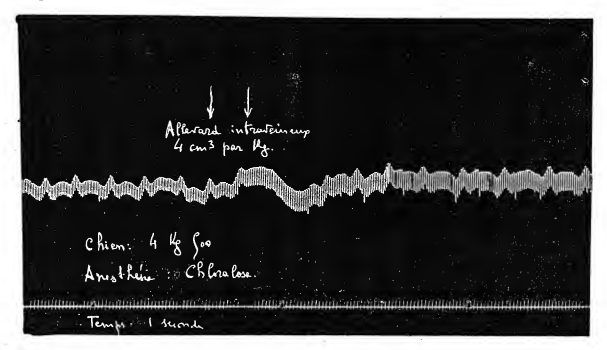
Dans une première étape, nous avons recherché, par une méthode toujours identique à elle-même, les effets cardio-vasculaires de différentes eaux minérales françaises, avec l'idée de les comparer entre elles et de savoir s'il en était une qui possédât de ce point de vue des propriétés importantes.

1° Conditions physiologiques d'étude. — De telles recherches exigeaient des conditions

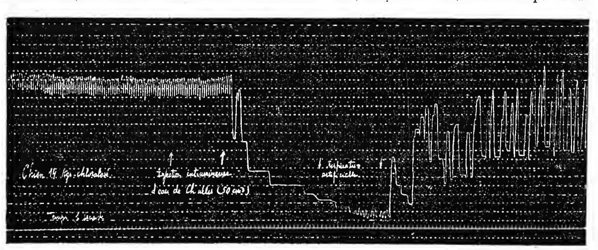
identiques. C'est pourquoi toutes nos études ont été poursuivies sur le même animal : le chien, endormi par le même anesthésique : la chloralose, à la dose de $0^{gr},10$ par kilogramme.

De même, toutes nos eaux minérales ont été introduites par la même voie (intraveineuse) et en même quantité (environ 4 centimètres cubes par kilogramme). Enfin, la durée de l'administration dans la veine a été sensiblement la même chez les divers animaux, de façon à éliminer les différences d'action cardio-vasculaire provenant de vitesses d'injection diverses.

Mais ces précautions physiologiques ne suffisaient pas encore à rendre les expériences identiques entre elles. Il fallait encore remplir certaines conditions hydrologiques.



Petite variation tensionnelle très passagère après injection de 4 centimètres cubes par kilogramme d'eau d'Allevard par voie intraveineuse (fig. 2).



Chute de la pression artérielle et bradycardie par excitation vagale après inject on intraveineuse de 50 centimètres cubes d'eau de Challes chez le chien (fig. 3).

2° **Conditions hydrologiques d'étude.** — Toutes les eaux étudiées dans ces recherches préliminaires, et qui seront reprises et complétées au griffon, ont été prélevées dans des récipients hermétiquement clos, embouteillées à la source même, ou mises en ampoules de verre remplies au griffon et scellées dans les gaz de la source. Nous nous sommes attachés, en ce qui concerne les eaux sulfureuses, à étudier spécialement celles du type alpin, qui diffèrent essentiellement des sources pyrénéennes en ce que leur radio-activité est à peu près nulle, ce qui permet de les expérimenter à

distance des griffons, dans des conditions moins défavorables que les eaux pyrénéennes. Enfin, nous avons eu soin d'expérimenter successivement des eaux isotoniques et hypotoniques, et même, dans certains cas, d'amener à l'isotonie l'eau choisie pour ses effets cardio-vasculaires.

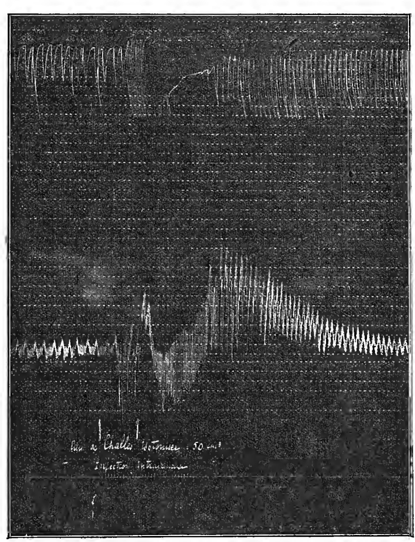
Ces précautions générales étant prises, voici les résultats expérimentaux que nous avons obtenus.

3° **Résultats expérimentaux.** — Nous allons rapporter nos recherches, n'ayant d'autre but, dans cette étude préliminaire, que de montrer combien des eaux minérales diverses diffèrent essentiellement dans leurs effets cardio-vasculaires, lorsqu'on les étudie suivant la même méthode physiologique.

a. **Etude d'eaux minérales sensiblement isotoniques.** — Comme types d'eaux minérales à peu près isotoniques, nous avons successivement étudié les effets, par injection intraveineuse, des eaux de Châtel-Guyon, de La Bourboule et d'Uriage. Il était intéressant de comparer entre elles ces trois eaux, qui ont sensiblement une concentration moléculaire identique, et qui, pourtant, représentent trois types très différents de sources hydrominérales : eau chlorurée magnésienne (Châtel-Guyon), eau arsenicale (La Bourboule) et eau sulfureuse (Uriage).

Le tracé que nous présentons se passe de tout commentaire (fig. 1). Nous avons constaté, en effet, qu'à la dose de 3 à 4 centimètres cubes par kilogramme en injection intraveineuse, ces trois eaux, malgré leur constitution chimique particulièrement intéressante, sont à peu près complètement dépourvues d'action cardio-vasculaire. Tout au plus, sous l'influence d'une injection d'eau d'Uriage, observe-t-on un très léger relèvement, tout à fait fugace et inconstant, de la pression diastolique.

b. **Etude d'une eau minérale hypotonique non sulfureuse.** — Comme type d'eau minérale hypotonique non sulfureuse, nous avons expérimenté celle de Royat (source Eugénie et source Saint-Mart). Les effets cardio-vasculaires ont été, là encore, complètement nuls (toutes réserves faites sur le mécanisme de l'action observée au griffon, et sur celle des bains carbo-gazeux). Nous avons même très rapidement injecté une *dose très forte* (100 centimètres cubes chez un chien de



Injection intraveineuse de 50 centimètres cubes d'eau de Challes isotonisée : apnée passagère puis augmentation d'amplitude et de rapidité du rythme respiratoire. Petite chute tensionnelle avec nette augmentation de la systo-diastolique et hypertension secondaire de courte durée (fig. 4).

12 kilogrammes) d'eau de Royat Saint-Mart à 35°, sans résultat notable. Tout au plus avons-nous observé, dans ces conditions particulières, une très légère variation de pression artérielle qu'enregistre notre tracé.

c. **Etude de deux eaux minérales hypotoniques sulfureuses du type alpin, sans isotonisation.** — Très différents ont été les résultats obtenus par l'étude d'eaux minérales hypotoniques sulfureuses du type alpin. Nous avons pris comme sujet d'expérimentation celles d'Al-

levard et de Challes. Ce sont des eaux qui ont entre elles de nombreux points communs, notamment leur teneur importante en hydrogène sulfuré.

Dès l'abord, nous avons constaté ce fait capital, au point de vue pharmaco-dynamique, c'est que leur effet cardio-vasculaire n'est pas en proportion directe de leur teneur respective en hydrogène sulfuré. Toutes deux cependant possèdent cette action d'une façon nette.

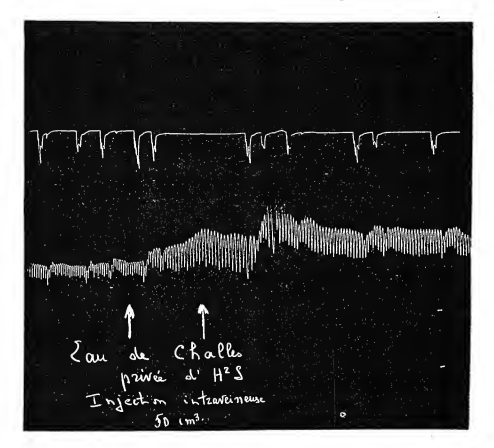
A la dose de 4 centimètres cubes par kilogramme, l'eau d'Allevard détermine une chute tout à fait transitoire de la pression artérielle, suivie d'une remontée assez faible (fig. 2).

Au contraire, l'eau de Challes, administrée en même quantité, *chez le même animal*, produit une chute brusque de la pression artérielle, avec bradycardie, arythmie, tous phénomènes révélant, comme nous avons eu l'occasion de le signaler (1), une excitation spécifique du pneumogastrique.

Cette action de l'eau de Challes est extrêmement intense. Elle s'accompagne parfois de phénomènes respiratoires (apnée) nécessitant, pour des doses importantes, la respiration artificielle (fig. 3).

Qu'il nous soit permis de rappeler, à ce sujet, les très intéressantes expériences du professeur M. Piéry et de MM. S. Bonnamour, M. Milhaud et Mlle Th. Guigonnet (2). Ces auteurs ont comparé les effets sur la respiration et le fonctionnement cardio-vasculaire de l'eau de Challes et du soufre colloïdal, et ont noté, les premiers, les modifications tensionnelles générales obtenues dans ces conditions.

Le tracé que nous présentons, figure 3, montre nettement ces réactions cardio-vasculaires.



Apnée très passagère (tracé supérieur) et hypertension très fugace sans chute tensionnelle initiale (tracé inférieur) après injection intraveineuse de 50 centimètres cubes d'eau de Challes privée de la majeure partie de son H^2S (fig. 5).

Un deuxième phénomène très net s'observe après l'injection intraveineuse d'eau de Challes ; c'est une élévation secondaire assez prolongée de la pression artérielle. Dans une de nos expériences sur un chien de 10 kilogrammes, la tension artérielle, qui était initialement de 9 centimètres, après être tombée presque à zéro sous l'influence de l'excitation vagale déterminée par l'injection

(1) MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON, Méthodes d'hydrologie expérimentale applicables à l'étude de l'action des eaux minérales sur le système nerveux végétatif (*Annales de la Société d'hydrologie*, n° 11, 1930).

(2) M. PIÉRY, S. BONNAMOUR, M. MILHAUD et Mlle GUIGONNET, Toxicité du soufre colloïdal et de l'eau de Challes en injection intraveineuse chez le lapin. Du dégagement d'hydrogène sulfuré par les voies respiratoires après injections intraveineuses de soufre colloïdal et d'eau de Challes chez le lapin. Action physiologique et pharmacodynamique du soufre colloïdal et de l'eau de Challes en injection intraveineuse chez le lapin (*C. R. Société de biologie de Lyon*, page 677, 7 juillet 1924).

d'eau sulfureuse, est remontée ensuite, au bout d'une minute environ, à 15 centimètres, et s'est maintenue à ce niveau pendant près d'un quart d'heure. Il s'est donc produit, dans ces conditions, une véritable hypertension paroxystique déclenchée par l'injection d'eau sulfureuse.

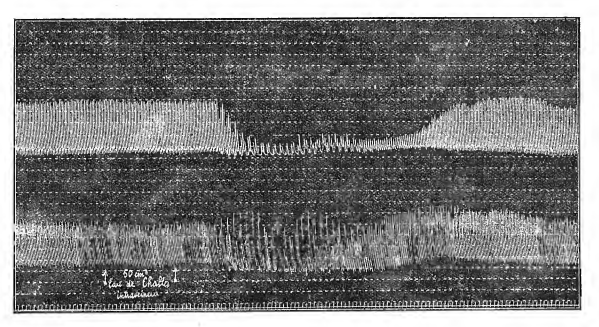
d. **Etude d'une eau minérale hypotonique du type alpin, après isotonisation.** — On ne saurait évidemment rapporter les effets cardio-vasculaires ainsi observés à de simples modifications de la concentration moléculaire. Nous venons précisément de remarquer que d'autres eaux minérales, aussi bien isotoniques (Châtel-Guyon, Uriage, La Bourboule) qu'hypotoniques (Royat), sont à peu près dépourvues d'action sur le cœur et les vaisseaux dans les mêmes conditions d'expérimentation.

Cependant, l'isotonisation n'est pas sans avoir une certaine influence sur les effets cardio-vasculaires.

Sur les tracés que nous présentons, on voit, en effet, que l'eau de Challes, *ramenée à l'isotonie*, détermine un effet vagal plus transitoire et une action hypertensive moins prolongée. Cette constatation est particulièrement nette sur notre tracé axographié.

La modification de la concentration moléculaire totale n'est pas seule à répondre de ce léger changement dans les effets pharmacodynamiques de l'eau de Challes. En effet, en la ramenant à l'isotonie par addition de NaCl, nous avons, en même temps, modifié son équilibre minéral ; ce dernier changement a probablement aussi sa part dans les modifications pharmacodynamiques observées.

e. **Etude d'une eau minérale hypotonique sulfureuse du type alpin, après suppression de l'hydrogène sulfuré libre.** — L'hydrogène sulfuré libre ou facilement libérable joue un rôle incontestable dans les phénomènes cardio-vasculaires que nous avons observés. Il est très curieux, cependant, de constater que les effets physiologiques de l'eau d'Allevard, étudiés dans ces conditions, étaient moins marqués que ne l'aurait fait supposer sa teneur en hydrogène sulfuré comparée à celle de l'eau de Challes, ce qui tient sans doute en partie à l'état différent dans lequel se trouve H^2S dans ces deux eaux.



Enregistrement simultané des mouvements auriculaires (tracé supérieur) et ventriculaires (tracé inférieur) d'un chien ; bradycardie et arythmie après injection intraveineuse de 50 centimètres cubes d'eau de Challes (fig. 6).

Il était donc intéressant de reprendre cette étude après avoir chassé l'hydrogène sulfuré libre de l'eau de Challes par un séjour prolongé sous la cloche à vide et barbotage d'oxygène : l'eau est ainsi privée de la presque totalité de son H^2S libre, ou facilement libérable.

En effet, l'eau employée de la sorte ne possédait plus que 26 milligrammes de soufre total au lieu des 208 milligrammes de l'eau de Challes ordinaire. Nous l'avons administrée, par voie intraveineuse, à la dose considérable de 6 centimètres cubes par kilogramme, chez un chien de 8 kilogrammes chloralosé.

La première injection n'a déterminé presque aucune excitation vagale, mais seulement une légère hypertension secondaire. Seule une deuxième injection a donné lieu à une excitation vagale nette avec ascension secondaire de la pression artérielle, mais les phénomènes d'excitation du pneumogastrique ont été infiniment moins marqués qu'avec l'eau sulfureuse naturelle.

Il est donc évident que cette eau du type alpin doit à l'hydrogène sulfuré une partie importante de ses propriétés physiologiques.

Mais les réserves que nous avons faites précédemment nous interdisent néanmoins de considérer cette source sulfureuse comme identique à une solution d'hydrogène sulfuré dans l'eau distillée. Il est probable que les différents autres ions de l'eau minérale, combinés ou non avec l'acide sulfhydrique, jouent pour leur compte un rôle important dans les phénomènes cardio-vasculaires observés.

4° **Conclusions de nos recherches hydrologiques.** — En conclusion, parmi différentes eaux minérales, dont nous avons étudié les effets cardio-vasculaires chez le chien par une méthode toujours identique à elle-même, nous avons observé entre les diverses sources des différences considérables. Seule, l'une d'elles (eau sulfureuse du type alpin) nous a permis d'observer des phénomènes cardio-vasculaires importants.

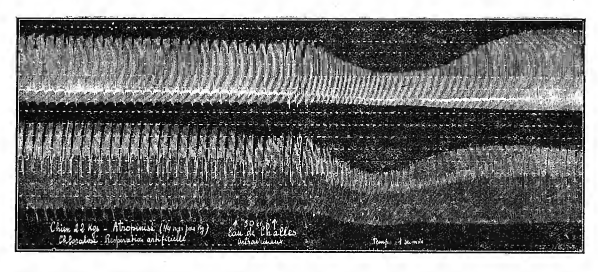
Il est vraisemblable que d'autres sources expérimentées dans l'avenir donneront lieu à des phénomènes physiologiques non moins remarquables. Mais, avant de poursuivre plus loin cette étude d'hydrologie expérimentale, nous nous sommes attachés à serrer de plus près les conditions pharmacodynamiques de l'action de l'eau sulfureuse de Challes, si curieuse dans ses effets physiologiques.

II. — Étude pharmacodynamique d'une eau sulfureuse du type alpin.

Nous avons donc repris systématiquement l'étude de cette eau sulfureuse du type alpin en cherchant à préciser le point d'attaque physiologique de son action cardio-vasculaire :

a. **Effet de l'injection intraveineuse d'eau sulfureuse sur l'animal normal.** — En répétant nos expériences sur l'animal normal, il nous a été facile de constater que l'eau sulfureuse étudiée détermine deux phénomènes cardio-vasculaires importants qui se succèdent dans le temps : tout d'abord, chute de la pression artérielle, par excitation vagale, avec bradycardie et arythmie, puis hypertension secondaire longtemps persistante.

Les tracés que nous présentons montrent de façon frappante cette double action cardio-vasculaire de l'eau de Challes.



Tracé obtenu sur le même chien ayant servi à l'expérience enregistrée par le tracé précédent (fig. 6) ; après atropinisation, l'injection intraveineuse de 50 centimètres cubes d'eau de Challes ne détermine plus ni bradycardie ni arythmie (fig. 7).

Notre étude pharmacodynamique a donc porté successivement sur ces deux étapes, et nous avons recherché, par différentes méthodes, à séparer ces deux phénomènes. Nous y avons pleinement réussi en employant les différents artifices que nous allons maintenant exposer.

b. **Effet de l'injection intraveineuse d'eau sulfureuse sur l'animal traité par l'atropine.** — Dans une communication précédente, nous avons remarqué ce fait capital, que, sur l'animal atropinisé, l'action vago-mimétique de l'eau sulfureuse est complètement entravée.

Nos expériences ont été pratiquées sur des chiens chez lesquels nous enregistrons simultanément les mouvements de l'oreillette et du ventricule par la méthode dite de suspension, le thorax de l'animal étant ouvert sous respiration artificielle. Sur certains tracés, nous avons pu enregistrer tout à la fois les modifications auriculaires, celles du ventricule et la courbe de pression artérielle.

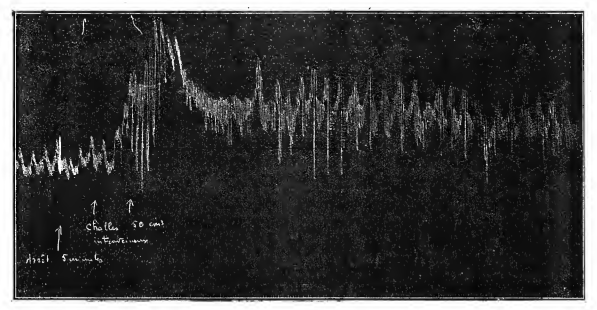
Dans ces recherches, que nous avons rapportées au récent Congrès de Lisbonne, nous avons démontré que l'injection intraveineuse d'eau de Challes, aux doses indiquées, détermine les modifications typiques de l'excitation vagale sur les tracés auriculaire et ventriculaire.

Par contre, sur l'animal atropinisé, on observe bien une chute légère de la pression artérielle, mais il ne se produit plus aucune action vagale, en particulier ni bradycardie ni arythmie.

Ces constatations préliminaires ayant été bien posées, il importait de rechercher si cette influence de l'eau minérale sur le pneumogastrique intéressait nelle qui s'accompagne de grandes dénivellations systo-diastoliques, avec retour à un chiffre normal de la pression au bout de cinq minutes environ.

A la suite de cette expérience, nous pouvons donc affirmer que les effets excitants du parasympathique déterminés par l'administration intraveineuse d'eau sulfureuse, portent essentiellement sur les centres du pneumogastrique et non sur les terminaisons périphériques.

d. **Effet de l'injection intraveineuse d'eau sulfureuse sur l'animal traité par l'α-méthylacétylcholine.** — Deux d'entre nous ont attiré l'attention, au début de l'année dernière,



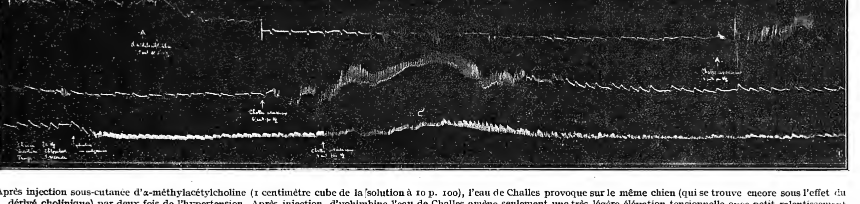
Hypertension déterminée par l'injection intraveineuse d'eau sulfureuse chez un chien dont on a sectionné les deux nerfs vagues au cou (fig. 8).

les terminaisons du vague ou ses centres mêmes. C'est avec l'idée de résoudre ce problème que nous avons étudié l'action de l'eau de Challes après section des nerfs vagues au cou :

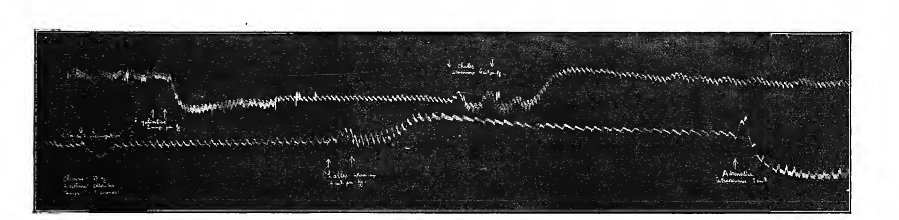
c. **Effet de l'injection intraveineuse d'eau sulfureuse après section des nerfs vagues au cou.** — Sur un chien de 14 kilogrammes, anesthésié à la chloralose, nous administrons d'abord 4 centimètres cubes par kilogramme d'eau de Challes dans la veine saphène. Nous observons, une fois de plus, les phénomènes que nous avons décrits : hypotension artérielle avec bradycardie et arythmie, puis relèvement secondaire de la pression.

Ce premier tracé ayant été enregistré, nous sectionnons les deux pneumogastriques, puis nous injectons de nouveau 4 centimètres cubes par kilogramme d'eau de Challes, par voie intraveineuse. Nous obtenons alors une montée tension-sur une substance pharmacodynamique d'une grande puissance, l'α-méthylacétylcholine, qui avait été étudiée pour la première fois par Reid-Hunt. Ce corps est doué de propriétés hypotensives considérables : à la dose de 5 à 7 milligrammes par kilogramme en injection sous-cutanée, il détermine chez le chien une chute de pression artérielle excessivement rapide et d'une durée remarquable ; les chiffres manométriques baissent, dans ces conditions, de 15 à 4 (maxima), cette hypotension durant plusieurs heures et ne s'accompagnant pas de phénomènes cardiaques.

Or, nous avons observé ce fait expérimental, particulièrement curieux, qu'après administration d'α-méthylacétylcholine par voie sous-cutanée, l'injection intraveineuse d'eau de Challes (4 centimètres cubes par kilogramme) détermine chez le chien une augmentation considérable,



Après injection sous-cutanée d'α-méthylacétylcholine (1 centimètre cube de la solution à 10 p. 100), l'eau de Challes provoque sur le même chien (qui se trouve encore sous l'effet du dérivé cholinique) par deux fois de l'hypertension. Après injection, d'yohimbine l'eau de Challes amène seulement une très légère élévation tensionnelle avec petit ralentissement du rythme (fig. 9).



Injection intraveineuse d'yohimbine amenant une chute de tension; puis l'eau de Challes (4 centimètres cubes intraveineux par kilogramme) détermine une hypertension de longue durée. Après section des deux pneumogastriques, l'injection de la même quantité d'eau de Challes provoque une élévation de tension moins caractérisée. En fin d'expérience, l'inversion de l'action de l'adrénaline prouve l'action toujours persistante de l'yohimbine (fig. 10).

mais de courte durée, de la pression artérielle. Nous avons reproduit quatre fois cette expérience, et, sur tous nos tracés, on observe cette hypertension paroxystique déclenchée par l'eau sulfureuse chez le chien à pression artérielle primitivement abaissée par l'α-méthylacétylcholine.

A la vérité, cette phase hypertensive est régulièrement précédée d'un très léger abaissement de la pression artérielle, avec bradycardie et arythmie. Si la chute de pression n'est pas plus accentuée, c'est vraisemblablement parce que l'animal se trouve dans un état d'hypotension déjà considérable.

Signalons, à titre de transition avec les expériences que nous allons maintenant rapporter, que l'ensemble de ces phénomènes cardio-vasculaires déterminés par l'injection d'eau sulfureuse est atténué si l'animal a reçu à la fois de l'α-méthylacétylcholine et de l'yohimbine.

C'est sur l'emploi de ce dernier alcaloïde que nous allons maintenant insister pour tenter d'interpréter l'hypertension secondaire déclenchée par l'injection intraveineuse d'eau sulfureuse :

e. **Effet de l'injection intraveineuse d'eau sulfureuse sur l'animal traité par l'yohimbine.** — Depuis les recherches de Raymond Hamet, l'on sait que les sels d'yohimbine ont la propriété d'inverser les effets vasculaires de l'adrénaline. Si donc l'hypertension provoquée par l'injection intraveineuse d'eau sulfureuse relève d'une décharge adrénalinique, on doit observer une hypotension sur l'animal yohimbinisé, par inversion des effets de l'adrénalino-sécrétion.

C'est exactement le contraire que nous ont montré nos recherches expérimentales :

Sur le chien qui a reçu 2 milligrammes par kilogramme de chlorhydrate de yohimbine, l'injection intraveineuse d'eau de Challes détermine une courte phase vagale, d'ailleurs atténuée, puis une élévation très prolongée de la pression artérielle. Si, sur le même animal, on effectue la section des nerfs vagues au cou, puis qu'on réinjecte aux mêmes doses l'eau sulfureuse, la phase vagale manque et l'hypertension artérielle secondaire se reproduit avec les mêmes caractéristiques.

En fin d'expérience, on vérifie que les effets de l'injection préalable d'yohimbine ne sont pas épuisés chez le chien, car l'administration d'un centimètre cube de la solution au millième d'adrénaline détermine à ce moment une hypotension remarquable.

Conclusions de nos recherches pharmacodynamiques. — En conclusion, nous avons pu séparer nettement, par des techniques pharmacodynamiques, les différents effets vasculaires d'une eau sulfureuse du type alpin administrée par voie intraveineuse chez le chien.

Nous avons démontré que, dans une première phase, cette eau détermine une excitation du vague.

Nous avons pu mettre en évidence que cette action sur le pneumogastrique porte sur les noyaux centraux et non sur les terminaisons périphériques.

Sur des chiens préalablement mis en état d'hypotension par des dérivés choliniques, nous avons pu isoler nettement une deuxième phase hypertensive de l'action cardio-vasculaire de ces eaux sulfureuses.

Enfin, par des recherches sur le chien yohimbinisé, nous avons démontré que cette hypertension secondaire ne relève pas d'une adrénalino-sécrétion.

***

Conclusions générales. — Les techniques qui servent à l'étude des effets cardio-vasculaires des substances pharmacodynamiques sont donc applicables à l'hydrologie expérimentale.

Elles révèlent, entre les diverses eaux minérales, des différences d'action considérables.

Elles permettent, en outre, de préciser le mécanisme des effets cardio-vasculaires de certaines eaux sulfureuses, du moins lorsqu'on les étudie suivant les conditions techniques que nous avons exposées.

LES ANGOISSES PRÉCORDIALES

DIRECTIVES CRÉNOTHÉRAPIQUES

PAR

M. Gaston GIRAUD
Professeur à la Faculté de médecine de Montpellier.

Tout état anxieux comporte une symptomatologie subjective précordiale, qui attire en général vivement l'attention et la préoccupation du malade. La définition de Littré est classique, qui fait de l'anxiété un état de trouble et d'agitation, avec sentiment de gêne et de resserrement dans la région précordiale. Pour Littré, inquiétude, anxiété et angoisse sont trois degrés du même état. Anxiété et angoisse ne dérivent-ils d'ailleurs pas tous deux du même mot grec αγχω qui exprime l'idée d'étranglement?

Mais si tous les états anxieux comportent une séméiologie cardiaque, tantôt cette dernière ne constitue qu'un des éléments à peine détaché d'un tableau clinique complexe, tantôt elle se trouve au premier plan et s'impose, seule ou de concert avec certains autres symptômes, à l'attention du malade.

Seuls méritent le nom d'angoissés du cœur, ceux chez lesquels la symptomatologie cardiaque s'affirme d'une manière nettement prééminente par rapport aux autres troubles qu'ils présentent. Tous les degrés et tous les aspects de l'angoisse ou de l'anxiété peuvent s'observer chez eux, depuis la grande angoisse qui trouve son expression dans le syndrome de l'angor pectoris jusqu'aux cénestopathies les plus polymorphes.

L'anxiété précordiale qui, dans ses termes extrêmes, place le malade sous la sensation d'une menace de mort imminente, peut relever d'origines fort diverses; son pronostic varie depuis les couleurs les plus noires jusqu'aux plus rassurantes. C'est l'analyse clinique et pronostique qui dicte les prescriptions thérapeutiques et en particulier les prescriptions crénothérapiques.

* * *

Les types cliniques d'angoissés du cœur. — A. **L'angoisse cardiaque** prend son expression maximum dans le **syndrome de l'angine de poitrine** où elle constitue un des éléments du trépied symptomatique fondamental. Il n'est point besoin de revenir ici sur la description de cette angoisse atroce, aussi violente qu'est la douleur qui l'accompagne, par laquelle le malade a été immobilisé sur place, attendant terrifié le desserrement de l'étreinte mortelle.

B. Les **angors frustes et incomplets** sont également connus de tous. Il est rare que l'angoisse soit complètement absente dans l'angor ; elle est quelquefois atténuée. D'autres fois même elle peut constituer, à elle seule, l'élément fondamental d'une crise en l'absence de douleur véritable, et constituer un équivalent angineux de même valeur séméiologique et de même portée pronostique que la crise d'angor elle-même.

C. Il est d'autre part un nombre considérable d'**états anxieux précordiaux, paroxystiques et quelquefois assez prolongés**, qui sont différents de l'angor par l'atténuation des symptômes et comportent en général une gravité moindre.

D. Les accidents anxieux qui sont rangés sous les trois chefs précédents présentent presque tous le caractère d'être temporaires et paroxystiques, qu'ils obéissent ou non à une cause provocatrice individualisable. Dans d'autres cas les sensations anxieuses à localisation précordiale prédominante ne revêtent pas ce caractère épisodique ou le revêtent à un moindre degré. Le sujet est véritablement un **anxieux prolongé**. Les sensations précordiales qu'il éprouve sont d'une grande variété : à l'extrême, c'est une constriction angoissante qui se rapproche de celle qui a été précédemment décrite; d'autres fois ce n'est qu'une anxiété moindre ou atténuée, d'autres fois enfin ce sont des sensations paresthésiques anxieuses, que le malade traduit avec un luxe de comparaisons qui est fonction souvent de son imagination : sensation de gonflement, de vide, de flottement d'organe, de présence dans la région du cœur d'une bouteille à demi remplie, dont le contenu ballotte avec les mouvements (Laubry). Ces sensations cardiaques topographiques sont accompagnées le plus souvent d'une traduction extérieure assez verbeuse ; de troubles digestifs fonctionnels à séméiologie variable; d'inquiétude psychique, etc., etc.

Les malades des trois premiers groupes évoquent tout de suite l'idée d'une affection primitivement cardiaque; on a au contraire une tendance première à considérer les troubles cardiaques des autres comme secondaires, au milieu d'un tableau de déséquilibre général. Cela est exact sans doute, mais seulement dans les grandes lignes, et ce schéma trop simpliste comporte de nombreuses exceptions. Le cœur peut être étranger à des symptômes d'angoisse importants. Il peut être en cause au cours d'états d'anxiété qui s'accompagnent d'une symptomatologie touffue et d'une loquace extériorisation.

***

Interprétation étiologique des états d'anxiété cardiaque. — Si nous nous efforçons de remonter aux causes premières des états d'angoisse à manifestation cardiaque, nous pouvons établir les cadres suivants sur lesquels s'appuiera étroitement la prescription crénothérapique :

A. — Mettons à part tout d'abord la grande angoisse de l'**angine de poitrine vraie**, qui s'observe tantôt chez des sujets atteints de lésions ou de troubles fonctionnels manifestes du cœur ou de l'aorte (aortites ; hypertension artérielle ; cardiopathies artérielles ; dilatation et distension aiguës du cœur ; péricardites ; médiastinites ; infarctus du myocarde, myocardites, etc.), tantôt existent en dehors de toute lésion apparente. Qu'il s'agisse d'un angor d'aortique ou d'un angor de distension ventriculaire gauche, que l'on considère l'angor comme un syndrome autonome ou qu'on le range comme Laubry parmi les simples symptômes des affections cardiaques, qu'il soit complet dans sa symptomatologie clinique ou qu'il soit fruste, l'angor pectoris vrai constitue aux yeux du clinicien une entité définie, qui comporte un pronostic personnel très lourd et entraîne les craintes les plus légitimes. Les crises atténuées, les équivalents anxieux de l'angor pectoris, lorsqu'ils alternent avec des crises vraies, prennent la même signification et doivent être retenus au même titre qu'elles.

B. — Nous pouvons examiner sous un deuxième chef les **états d'anxiété précordiale** qui s'observent tantôt à titre très épisodique, tantôt avec une répétition ou une prolongation particulièrement énervante pour le sujet qui en souffre, *chez des malades dont le cœur est nettement altéré dans sa constitution anatomique ou dans son fonctionnement.* Ces états d'anxiété peuvent exister indépendamment de toute algie précordiale ou dorsale, angulo-maxillaire ou brachiale, ils peuvent aussi s'associer à elles. Leur interprétation est loin d'être univoque. De plus, il est parmi eux des faits de transition qu'il peut être difficile de classer parmi des états angineux ou parmi les simples anxiétés précordiales douloureuses. Pour ceux-là, une prudence thérapeutique particulièrement vigilante sera de mise.

Nous rencontrons surtout ici trois ordres de sujets :

1° Les uns sont porteurs d'une *lésion organique du cœur ou de l'aorte* : aortite commençante, lésion valvulaire, surcharge adipeuse du cœur, myocardite. L'observation d'une sensation de barre douloureuse précordiale, pesante et angoissante, est fréquente chez les aortiques et aux premiers stades de l'insuffisance cardiaque. C'est vraisemblablement par l'intermédiaire de la dysfonction du cœur et des tiraillements que subit de ce fait le plexus cardiaque qu'on l'observe aussi souvent chez les dyssystoliques. Lorsque ces sensations sont éprouvées par des valvulaires, il est vraisemblable qu'elles relèvent d'une petite insuffisance ventriculaire gauche momentanée. Lian a insisté sur la rapidité avec laquelle disparaissent des accidents angineux ou anxieux même graves chez des obèses lorsqu'un traitement approprié a réussi à réduire leur obésité.

Chez tous ces malades, les accidents anxieux peuvent prendre le type du véritable angor pectoris, mais en diffèrent par leur bénignité relative et par leur réductibilité beaucoup plus aisée par le traitement. Mais il est difficile de ne pas les considérer comme des indices d'une prédisposition au développement ultérieur de l'angor véritable ou de l'insuffisance cardiaque.

2° Un deuxième groupe de cardiaques est constitué par des *insuffisants fonctionnels avec ou sans myocardite* (myocardites lésionnelles, myocardies purement fonctionnelles ou myocardies associées de Laubry). Ici encore il s'agit d'accidents de petite insuffisance ventriculaire gauche qui constituent autant de signaux d'alarme.

3° Le troisième groupe des cardiaques anxieux est formé par ceux qui souffrent d'*altérations du rythme* : ce sont surtout les extrasystoliques que nous rencontrons ici. Toute extrasystole peut s'accompagner, en même temps qu'un choc est perçu par le malade, d'une légère anxiété très passagère ; c'est là un symptôme élémentaire, d'ailleurs inconstant, puisque l'extrasystolique peut s'ignorer lui-même ou ne percevoir qu'une partie de ses extrasystoles. Mais lorsque ces dernières se rapprochent, et surtout se massent en une succession nourrie, elles entraînent chez le sujet qui en est atteint une sensation souvent très pénible de vide cérébral, d'inquiétude, d'anxiété précordiale allant jusqu'à la lipothymie, voire même jusqu'à la crainte de la mort dans les cas extrêmes. Ces mêmes sensations s'observent, et à un degré quelquefois intense, au cours d'accès de tachycardie paroxystique essentielle ou de tachysystolie auriculaire. Ils s'observent beaucoup moins chez les tachyarythmiques complets, arythmiques perpétuels qui se sont accommodés de leur régime circulatoire désordonné permanent.

Il est vraisemblable qu'ici la sensation anxieuse relève d'une origine centrale ; les extrasystoles massées et surtout les salves tachycardiques

extrasystoliques s'accompagnent d'une insuffisance du débit sanguin systolique. Il peut en résulter une ischémie relative des centres nerveux qui crée les sensations perçues par le malade.

C. — Chez un très grand nombre d'autres malades, les sensations d'angoisse précordiale accompagnent une importante symptomatologie viscérale issue de régions organiques desservies par le système nerveux de la vie végétative, par exemple chez des sujets porteurs de *troubles fonctionnels de l'estomac, de l'intestin, du foie, des organes génitaux féminins*. C'est surtout chez les dyspeptiques et chez les colitiques que se déclenchent des phénomènes anxieux à symptomatologie thoracique, tantôt prolongés et assez diffus, tantôt nettement individualisés en crises. Les troubles cardiaques des aérophagiques sont bien connus et, à côté des palpitations et des lipothymies, les états d'anxiété tiennent chez eux une très grande place; de véritables crises d'angor, souvent dramatiques dans leur expression clinique, mais de pronostic bénin, peuvent les frapper. La liaison manifeste de ces crises avec des accidents digestifs, leur amélioration ou leur suspension à la suite d'un traitement digestif approprié, l'intégrité clinique et radiologique du cœur et de l'aorte favorisent ici le diagnostic. Mais on ne saurait oublier que dans un certain nombre de cas le développement de ces accidents pseudo-angineux, bien qu'ils soient initialement provoqués par des troubles digestifs, ne se produit qu'à la faveur d'une résistance cardiaque diminuée. Des indications thérapeutiques mixtes pourront donc naître de cette observation.

Tout aussi bruyant aussi peut être l'angor colique nocturne décrit par Lœper, Mathieu et Marre, angor qui comporte un état douloureux paroxystique, épigastrique ou abdominal s'accompagnant d'une angoisse souvent poignante ; la douleur peut complètement manquer et tout le tableau se réduire à une crise d'angoisse thoraco-abdominale. Il est de règle qu'une débâcle intestinale accompagne les crises ainsi déclenchées.

En dehors de ces grandes crises, certains colitiques présentent assez souvent, quelquefois quotidiennement, des états d'angoisse abdominale ou même exclusivement précordiale, obéissant plus ou moins régulièrement à un horaire connu du malade, et qui peuvent s'intriquer de sensations paresthésiques du côté du cœur, voire même de véritables cénestopathies.

Ces dyspeptiques et ces colitiques sont des déséquilibrés du système végétatif. C'est par l'intermédiaire de ce déséquilibre qui se réalisent les états ou les crises d'anxiété dont souffrent les malades. D'autre part, les troubles digestifs s'accompagnent fréquemment d'extrasystoles, dont l'accumulation coïncide souvent avec l'anxiété. Comme ces extrasystoles sont perçues par le malade, il n'est pas rare qu'elles lui donnent le change et qu'il se considère comme un véritable cardiaque. Il est vraisemblable même que les anxiétés, comme les vertiges des dyspeptiques et des colitiques, peuvent être le résultat de la production abondante ou massive d'extrasystoles. Lemierre a expliqué ainsi le vertige de beaucoup de gastropathes ou de colopathes : l'angoisse précordiale paraît pouvoir être souvent considérée comme justiciable de la même explication.

On peut en dire autant des troubles pseudo-angineux ou des états d'anxiété qui accompagnent les *accidents vésiculaires et lithiasiques* ou qui compliquent les *affections génitales féminines*, maladies inflammatoires ou troubles fonctionnels.

D. — Au cours d'affections nerveuses, endocriniennes ou psychiques, des états d'anxiété souvent importants peuvent être observés.

Chez les *basedowiens*, de grands accidents anxieux peuvent accompagner les crises d'exagération tachycardique; ils se prolongent d'une façon parfois insupportable au cours des thyréoses cardiaques. En dehors de ces grands états angineux, chacun connaît la fréquence de la simple anxiété chez les basedowiens.

La même constatation est faite, et elle est fondamentale, chez la plupart des *psychonévrosiques*, où l'anxiété peut revêtir des aspects divers, jusqu'à celui du grand angor, qu'au cours même de la crise le malade décrit avec des plaintes bruyantes et au milieu d'une exubérance de détails qui incitent le clinicien à la méfiance : l'angineux organique, muet et pâle, se tait atterré, le psychonévrosique se lamente.

C'est toute la question de l'*angor névrosique*, si magistralement étudié par Gallavardin en 1925, qui est soulevée à propos de ces malades, angor névrosique dont l'existence est indéniable, mais qui, en raison des associations que l'on peut rencontrer, ne laisse pas d'inquiéter parfois le clinicien. Et j'ai le souvenir d'une veuve d'officier qui réalisa le jour même de son entrée à l'hôpital une des longues crises dont elle était coutumière, au cours de laquelle elle extériorisa, avec un grand luxe de paroles excessives, une séméiologie subjective extrêmement abondante; elle n'en succomba pas moins au cours de cette crise, et l'autopsie montra chez elle les reliquats d'un infarctus étendu et déjà ancien du myocarde.

Citons aussi pour mémoire les états d'angoisse

qui peuvent accompagner toutes les *grandes douleurs* et en particulier les *douleurs névralgiques intercostales et brachiales*.

C'est enfin une donnée courante que beaucoup d'*intoxications*, et en première ligne le *tabac*, sont de nature à provoquer des anxiétés précordiales et de véritables crises d'aspect angineux, du fait de leur retentissement sur le système nerveux, beaucoup plus que sur le cœur et l'aorte eux-mêmes.



En résumé, si nous jetons une vue d'ensemble sur les états si divers que nous venons d'envisager, nous constatons que nous nous trouvons en présence :

D'une part, d'états d'angoisse ou d'anxiété d'origine primitivement circulatoire : c'est le cas de l'angoisse de l'angine de poitrine ; c'est le cas des anxiétés moindres et souvent plus prolongées des petits insuffisants cardiaques et des aortiques au début ; c'est le cas des anxiétés des petits cardiaques, atteints d'arythmie extrasystolique chez lesquels l'extrasystole traduit non pas une irritabilité excessive du système nerveux cardiaque, mais une véritable surcharge ventriculaire ; on sait que c'est là surtout le fait des extrasystoles à apparition tardive, alors que celles des jeunes sont, dans la règle, de signification bénigne ;

D'autre part, d'états d'angoisse ou d'anxiété d'origine primitivement sympathique, générale ou réflexe, traduisant le dérèglement général du système nerveux végétatif, ou sa souffrance ou son excitation réflexe du fait d'affections organiques portant sur son territoire de distribution viscéral ou périphérique : les sensations d'anxiété précordiale dérivent alors tantôt du retentissement cardiaque proprement dit de l'état vago-sympathique général (dépression vagotonique, déclenchement d'extrasystoles) ; tantôt, en l'absence de toute séméiologie cardiaque évidente, de l'interprétation même du sujet qui reporte sur son viscère cardiaque le malaise qu'il éprouve, au point de l'y fixer quelquefois par un véritable processus cénestopathique.



Application crénothérapique. — La prescription crénothérapique s'inspire directement de ces considérations. Elle ne peut s'établir qu'à la suite d'une analyse clinique fouillée du malade.

1° Retenons-nous le diagnostic d'*angor véritable*, angor complet ou équivalent angoissant ou anxieux d'angor ? De grandes réserves s'imposent. Si l'angor est récent, le plus sage est de s'abstenir complètement de toute prescription crénothérapique. Il en est de même si l'angor alterne avec d'autres manifestations graves d'insuffisance cardiaque ou s'il s'observe chez des sujets atteints de lésions graves de l'aorte. Si la dernière crise est ancienne, si les lésions du cœur et de l'aorte ne sont manifestement pas importantes, si le cœur n'offre que des phénomènes dyssystoliques, la cure sera légitimement prescrite et elle sera conduite avec la prudence nécessaire. Bourbon-Lancy (station toni-sédative) et Royat (bains carbo-gazeux forts) sont les stations à conseiller.

2° Les mêmes prescriptions sont légitimement faites chez les *cardiaques qui présentent de petites manifestations angoissantes ou anxieuses* traduisant une tendance à la distension cardiaque par l'effort, qu'il s'agisse de cardiaques vrais, valvulitiques, aortitiques, myocarditiques ou méritant d'être classés dans le groupe des myocardies fonctionnelles de Laubry. Mais il est bien entendu que la prescription crénothérapique n'intervient qu'en l'absence de tout signe de fléchissement vraiment sérieux du cœur. Le pouls alternant, l'insuffisance mitrale fonctionnelle, la grosse dilatation des cavités cardiaques, à plus forte raison les stases viscérales et l'insuffisance cardiaque caractérisées, constituent des contre-indications. Il en est de même de la rencontre, dans les antécédents des malades, de crises d'œdème aigu du poumon. Le pseudo-asthme cardiaque ne nous paraît pas comporter une exclusive aussi catégorique. La constatation d'un rythme de galop doit inciter à la prudence. Celle d'une arythmie de tension ou d'une arythmie d'indice isolées constitue au contraire une indication de la cure crénothérapique (Bourbon-Lancy, Royat, Bagnols-de-la-Lozère, Rennes, etc., et chez les hypertendus, Royat, Bains, la Malou-le-Haut et éventuellement les stations de diurèse).

3° Les états d'anxiété ou d'angoisse précordiale qui s'observent chez les sujets porteurs de *troubles du rythme du cœur* comportent des prescriptions différentes suivant l'interprétation que l'on est autorisé à donner de ces troubles.

Les extrasystoles traduisent-elles une surcharge ventriculaire ? Elles constituent une indication à la cure crénothérapique cardiotonique (bains carbo-gazeux forts). Si l'arythmie extrasystolique traduit au contraire la simple hyperexcitabilité neuro-végétative du malade, c'est aux cures sédatives que l'on aura recours. Les cures sédatives générales peuvent être prescrites si des stigmates de dérèglement sympathique sont

observés dans d'autres territoires que le territoire circulatoire. Mais si la séméiologie est surtout cardiaque, Bourbon-Lancy, sédative spécialisée, conserve la prééminence.

4° Dans tous les autres syndromes, qui tous, plus ou moins, relèvent de la *sympathalgie*, les états d'anxiété précordiale peuvent être traités d'après le raisonnement ci-après : *Constatons-nous chez le malade une épine irritative organique vraiment importante*, digestive (aérophagie, dyspepsie, colite, aérocolie, mauvais état des voies biliaires, etc.), ou génitale, ou viscérale quelconque, et les manifestations cliniques de cette épine irritative sont-elles plus importantes, dans le tableau clinique, que les manifestations névropathiques elles-mêmes? Traitons cette épine irritative d'abord par une cure appropriée (Vichy, Vals, Pougues, Le Boulou, etc., chez les gastropathes et les hépatiques; Châtelguyon, Plombières, etc., chez les intestinaux; Luxeuil, Saint-Sauveur, Ussat, etc., chez les utéro-ovariennes, etc.). L'idéal serait que l'on pût ajouter à la cure fondamentale une post-cure sédative qui s'adresserait directement au système végétatif déséquilibré. Mais c'est un luxe que dans la pratique il est rarement possible de se permettre.

L'épine irritative est-elle au contraire réduite et discrète, en tout cas disproportionnée par rapport à l'importance de la symptomatologie subjective décrite par le malade? Dans ce cas, il est vraisemblable qu'une cure sédative proprement dite sera indispensable pour obtenir la réduction désirée, et il faut avoir recours à elle d'emblée. Il faudrait inscrire ici tous les noms de notre arsenal crénothérapique sédatif : Néris, Evaux, La Malou, etc., mais une place de choix doit être faite à Bagnères-de-Bigorre, qui est la grande station de l'éréthisme sympathique et se propose à la fois le traitement de l'épine irritative provocatrice et celui des réactions désordonnées auxquelles elle a servi de point de départ.

Lorsque les états d'anxiété sont manifestement sous la dépendance d'*affections nerveuses organiques*, en général douloureuses, les stations qui traitent et soulagent la douleur organique proprement dite reprennent la première place (types de Néris ou La Malou). Enfin, en présence des *basedowiens*, des *neurasthéniques*, des *cénestopathes*, etc., les cures crénothérapiques, hydrothérapiques et psychothérapiques s'inscrivent en toute première ligne (grandes stations sédatives et surtout stations hydro-psychothérapiques du type de Divonne, Saujon ou Saint-Didier).

Mais il convient de ne pas oublier que parfois ce n'est pas sans raison que des viscéraux, des psychonévrosiques ou des cénestopathes projettent sur leur cœur la sensation anxieuse qu'ils éprouvent et qui les tourmente, et ce n'est qu'après un examen minutieux et complet de cet organe qu'on sera en droit de le mettre hors de cause dans la fixation du pronostic étiologique et de la conduite thérapeutique.

La prescription crénothérapique qui vise à la cure des états d'anxiété précordiale obéit toujours à la règle commune qui veut qu'en présence d'un symptôme on l'interprète d'abord, pour traiter aussi bien ses manifestations personnelles que l'état de fond qui lui a permis de se développer.

LA VITESSE DE SÉDIMENTATION DES HÉMATIES DANS LES RHUMATISMES ET SES MODIFICATIONS AU COURS DES TRAITEMENTS THERMAUX

PAR

le Dr Jacques FORESTIER (d'Aix-les-Bains)
Ancien interne des hôpitaux de Paris,
et le Dr Andrée CERTONCINY

C'est une tendance de la médecine moderne de demander aux techniques de laboratoire des moyens de contrôle à la fois pour le diagnostic et le pronostic, et des tests de l'activité thérapeutique des traitements. Au cours des traitements thermaux la nécessité d'un contrôle de ce genre apparaît ; et si les données cliniques et l'observation régulière des patients restent à la base de toute cure thermale, l'usage des moyens de laboratoire apporte un complément d'information fort utile à la direction des traitements. L'étude de l'élimination urinaire au cours des cures thermales a fait l'objet de nombreux travaux. Plus récemment on s'est adressé aux modifications sanguines et ce sujet a même été traité avec ampleur au dernier Congrès international d'hydrologie à Lisbonne (Sarmiente, Schneider). Nous-même, nous étant particulièrement intéressé depuis six ans à l'étude des rhumatismes polyarticulaires d'origine encore imprécise, mais de nature inflammatoire certaine et d'étiologie infectieuse probable (polyarthrites), avons appliqué l'étude du sang de ces patients au contrôle du nouveau traitement que nous

préconisions : le traitement par les sels d'or (1). Nous avons montré l'intérêt des examens hématologiques au cours de ces maladies chroniques dont les stigmates sont : une anémie modérée, mais constante, et une hyperleucocytose fréquente.

Nous nous proposons d'étudier ici l'application d'une méthode, peu répandue en France, la sédimentation globulaire, à l'étude d'une catégorie particulière et importante de rhumatismes chroniques, les *polyarthrites évolutives*, que nous venons de citer. Tout d'abord nous devons dire un mot de ce que nous entendons par polyarthrite. C'est une variété de rhumatisme à localisations multiples, comme son nom l'indique, atteignant particulièrement les femmes, à deux époques de leur vie : d'une part, entre vingt et trente ans, pendant la période génitale active, d'autre part, lors de la ménopause.

Le début des arthropathies est parfois insidieux, parfois brusque avec une période initiale subaiguë, souvent appelée à tort rhumatisme articulaire aigu.

Dans une première phase, les arthropathies, qui siègent particulièrement aux extrémités (forme acromélique) et d'une manière symétrique, touchent surtout les articulations interphalangiennes proximales des doigts (doigts en radis), et sont caractérisées par l'épaississement prolifératif de la synoviale : c'est une arthrosynovite du type prolifératif de Nichols et Richardson. Cette affection, qui peut toucher également toutes les articulations du corps y compris les sterno-claviculaires et temporo-maxillaires, tend à respecter généralement les hanches et la partie inférieure du rachis. Elle peut suivre une évolution spontanément résolutive vers la guérison, mais plus souvent passe par une deuxième phase chondro-ostéo-articulaire où apparaissent des craquements dans les jointures affectées, signe de la destruction du cartilage. A cette phase, l'amyotrophie est intense et les troubles fonctionnels déjà fort importants. Ils se produisent généralement au bout d'un à deux ans ; puis, si l'évolution continue, l'on arrive progressivement au troisième stade de déformations, de subluxations, et d'ankyloses *qui correspond au rhumatisme chronique progressif de Charcot.*

Dans certaines formes, l'intensité des troubles vaso-moteurs (acrocyanose, extrémités froides et couvertes de sueur, absence de réaction sudorale du reste du corps) est au premier plan ; aussi certains auteurs appellent-ils cette forme « trophonévrotique » (ectosympathoses de Laffitte et May).

Ces polyarthrites inflammatoires peuvent être secondaires à des infections microbiennes définies, auquel cas on a tendance à les classer parmi les pseudo-rhumatismes infectieux. Mais les cas où aucune cause clinique ne peut être révélée sont encore bien plus fréquents, et le tableau clinique est exactement le même ; nous pensons donc, avec beaucoup d'auteurs étrangers, qu'elles sont de nature infectieuse, et les recherches bactériologiques des auteurs anglo-saxons ont montré les arguments très forts en faveur de la part prise par le streptocoque dans cette affection (Wright, Matthews, Burbank, Cecil, etc.). Certes, leur pathogénie n'est pas encore élucidée et même la connaissance d'un microbe causal ne résout pas tout le problème, puisqu'il reste à savoir comment une affection systématique, portant en de nombreux points de l'économie, peut se développer.

Parmi les arguments en faveur de leur nature infectieuse nous avions déjà noté la tendance à l'*évolution subfébrile*, puisque dans 35 cas sur 46 nous avons pu mettre en évidence une légère élévation de température au moins à certaines périodes évolutives de la maladie. Egalement l'examen de la leucocytose sanguine nous a montré que, sur ces 46 cas, 7 seulement avaient une leucocytose normale, 17 avaient une hyperleucocytose entre 10 000 et 15 000 et chez 22 elle était au-dessus de ce dernier chiffre.

Mais il est un autre stigmate sanguin sur lequel nous voulons attirer l'attention, ce sont les modifications, au cours de cette affection, de la sédimentation des globules rouges.

Mesure de la vitesse de sédimentation globulaire. — Nous dirons en peu de mots ce qu'est la sédimentation globulaire et les résultats qu'elle nous a donnés dans l'étude des diverses formes de rhumatismes chroniques articulaires et extra-articulaires. Son principe est très simple, il consiste à recueillir le sang au pli du coude, en le mélangeant à une solution de citrate de soude qui empêche la coagulation, et à observer le phénomène de la sédimentation des globules rouges dans des tubes verticaux sur une colonne de sang de 20 centimètres de hauteur. La mesure de la colonne transparente, plasma surnageant, après des intervalles fixes de 1 heure, 2 heures et 24 heures, donne en millimètres une idée très exacte de la valeur du phénomène pour

(1) FORESTIER (Jacques), Le traitement des polyarthrites chroniques par les sels d'or ; résultats cliniques et contrôle hématologique (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1930, n° 6, p. 273-280).

chaque cas donné. La technique que nous avons suivie est celle de Westergren (1). Elle nécessite un matériel très minime (2). La nature du phénomène est certainement complexe et les recherches des auteurs scandinaves ont montré l'importance des modifications physico-chimiques du plasma dans le phénomène de la S. R. (3). C'est surtout l'augmentation des globulines ou du fibrinogène, et peut-être l'apparition de protéines anormales, qui influe sur la vitesse, les modifications dues aux globules étant de minime importance. Une expérience citée par Snapper (communication orale) est particulièrement suggestive. Si l'on fait sédimenter le sang d'un pneumonique, la réaction est toujours très accélérée ; si l'on prélève les globules de ce pneumonique et qu'on les fasse sédimenter dans le plasma d'un sujet normal, leur sédimentation est normale. Quoi qu'il en soit du mécanisme de cette réaction et de l'intérêt biologique général qu'elle peut offrir pour élucider la pathogénie des rhumatismes, nous pouvons d'ores et déjà dire qu'elle a une valeur pratique considérable.

Chez le sujet normal, les chiffres au bout d'une heure, les seuls dont nous nous occuperons dans cet article, sont de 3 millimètres chez l'homme et 6 millimètres chez la femme et l'enfant. C'est un phénomène stable, non influencé par la digestion, notablement augmenté dans la grossesse. Avec une bonne technique et un esprit critique dans l'interprétation des résultats, la S. R. présente une valeur considérable.

Quand elle est normale, évidemment un résultat négatif a une valeur relativement minime. Mais lorsqu'elle est élevée, elle est l'*indice d'une maladie organique* et, qu'elle soit passagère ou persistante, elle accompagne un épisode aigu ou constitue un stigmate permanent de la période évolutive de la maladie. On la trouve habituellement élevée dans certaines infections aiguës telles que le rhumatisme articulaire aigu, les endocardites, les septicémies, la pneumonie (80 à 100 millimètres), alors qu'elle est presque normale au cours des affections éberthiennes.

Dans les affections chroniques on l'a surtout étudiée dans la tuberculose, où elle s'élève particulièrement au cours des formes exsudatives, traduisant le passage dans le milieu sanguin d'un excès de protéines. Elle peut donc avoir un certain intérêt diagnostique au cours des affections chroniques ; mais *son intérêt pronostique est encore plus grand* puisque, pour un patient donné, le retour vers la normale de la S. R. coïncide avec la diminution de l'activité évolutive de la maladie, tandis que son accélération accompagne des poussées évolutives et persiste un certain temps même lorsque celles-ci paraissent terminées.

La grande simplicité de cette réaction, qui peut être faite par le praticien à son cabinet, et sa précision permettent des examens répétés et l'inscription en courbe des résultats comme contrôle du traitement de certaines maladies ou elle est élevée. Elle peut, dans la tuberculose par exemple, offrir des avantages analogues à l'étude de la syphilimétrie de Vernes chez les spécifiques. Nous allons voir que, plus encore que pour les tuberculeux, cette réaction offre un intérêt tout particulier dans certaines formes de rhumatismes chroniques à localisation polyarticulaire, et, d'une manière générale, dans toutes les arthrites inflammatoires où elle atteint des chiffres qui sont rarement atteints dans la tuberculose.

La sédimentation globulaire chez les rhumatisants. — De l'étude de 190 cas appartenant à diverses catégories de maladies dites rhumatismales et pour lesquels il a été pratiqué un peu plus de 600 déterminations de S. R., nous pouvons apporter les conclusions suivantes (tableau I) :

Nos patients peuvent être répartis en deux groupes :

1° le groupe à sédimentation normale ;

2° le groupe à sédimentation accélérée.

Le *premier groupe* doit être subdivisé lui-même en deux catégories : dans la première nous rangeons les *algies* : névralgies sciatiques, lombaires, cervico-brachiales, adiposalgie, lumbago, myalgie, ce que les Anglo-Saxons désignent sous le terme générique de « neuritis » et de « fibrositis ».

Ici, sur 39 cas observés, nous avons trouvé une S. R. normale dans 78 p. 100 des cas, et très légèrement élevée dans 22 p. 100. La moyenne était de 7 millimètres.

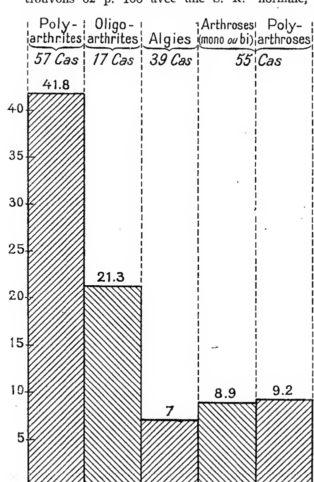
Dans la deuxième catégorie il s'agit d'arthropathies chroniques communément désignées sous le terme d'ostéoarthrites que, avec Coste et Lacapère, nous appelons *arthroses*. Cette catégorie comprend le rhumatisme d'Heberden, la lipo-

(1) WESTERGREN (Alf.), Die Senkungsreaktion (*Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*, Bd. XXVI, 1924).

(2) Nous avons obtenu de la maison Gentile la mise au point d'un matériel complet pour la sédimentation globulaire.

(3) Nous avons adopté l'abréviation S. R. choisie par Westergren pour désigner la réaction de sédimentation globulaire.

arthrite des genoux de Weissenbach et Françon, le *morbus coxæ senilis*, les manifestations ostéophytiques du rhumatisme vertébral et les manifestations polyarticulaires du même type clinique. Ici encore, sur 55 cas observés, nous trouvons 62 p. 100 avec une S. R. normale,



Moyennes de la vitesse de sédimentation globulaire dans les diverses formes de rhumatismes (fig. 1).

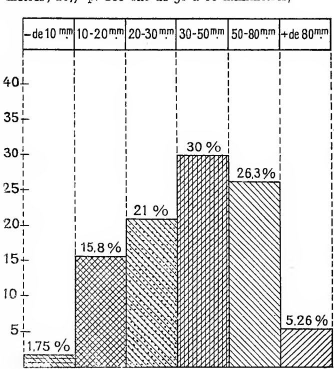
30 p. 100 ou elle est à peine élevée, quelques rares cas dépassant 20 millimètres. *La moyenne est de 9 millimètres.*

Deuxième groupe. — C'est celui où la sédimentation est élevée, et il comprend les *arthrites inflammatoires*, de nature infectieuse, certaine ou probable.

Dans les *monoarthrites* en période évolutive où l'étiologie est, soit gonococcique, typhique, staphylococcique, etc., ou inconnue, elle atteint dans 4 cas des chiffres oscillant entre 30 et 40 millimètres.

Mais dans le groupe de beaucoup le plus important des localisations polyarticulaires, les chiffres sont encore plus suggestifs. Nous avons groupé ces cas sous deux types :

Le premier : *polyarthrites* vraies, symétriques, avec gros troubles vaso-moteurs évoluant, surtout chez la femme jeune (*rheumatoïd arthritis* des Anglais), donne une sédimentation qui atteint des chiffres fort élevés, puisque sur 57 cas observés un seul a une S. R. normale, 15,6 p. 100 sont entre 10 et 20 millimètres, 21 p. 100 entre 20 et 30 millimètres ; 30 p. 100 entre 30 et 50 millimètres ; 26,7 p. 100 ont de 50 à 80 millimètres,



Pourcentage des cas de polyarthrites suivant la vitesse de sédimentation cellulaire (57 cas) (fig. 2).

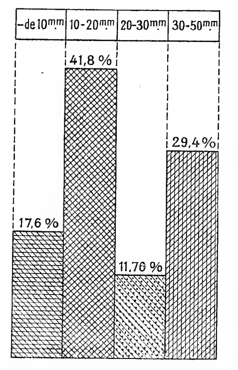
et plus de 5 p. 100 au-dessus de ce chiffre (tableau II). La moyenne est à près de 42 millimètres.

Le deuxième type comprend les *oligoarthrites* à localisations asymétriques, moins nombreuses, survenant chez des gens plus âgés et où l'on retrouve souvent un foyer d'infection initial (dentaire, amygdalien, intestinal, etc.). Ici les chiffres sont un peu plus bas, quoique déjà élevés et sur 17 cas observés 17,6 p. 100 ont au-dessous de 10 millimètres, 41 p. 100 de 10 à 20 millimètres, 11 76 p. 100 de 20 à 30 millimètres, et 39 p. 100 de 40 à 50 millimètres, ce dernier chiffre n'étant pas dépassé (tableau III). *La moyenne est de 21,3 millimètres.*

Le seul relevé de ces chiffres montre donc l'opposition biologique complète des algies et des arthroses d'une part, des arthrites et surtout des polyarthrites, d'autre part.

Fait intéressant également, la S. R. reste

une *caractéristique évolutive permanente* de la maladie et peut persister élevée pendant des années. Dans deux des quatre cas où elle était au-dessus de 100 millimètres, la durée de la maladie était de vingt et de quatorze ans. La S. R. constitue donc un contrôle du caractère évolutif de ces arthrites. Nous en citerons deux exemples. Chez un patient atteint de polyarthrite depuis six ans, présentant déjà des lésions ostéo-articulaires peu actives, la première détermination de



Pourcentage des cas d'oligoarthrites suivant la vitesse de sédimentation globulaire (17 cas) (fig. 3).

S. R. a donné le chiffre de 8 millimètres. Une poussée se produisant dès le commencement de la cure thermale, elle s'est élevée en huit jours à 33 millimètres puis en quinze jours à 56 millimètres. Inversement, chez une femme présentant une polyarthrite évolutive depuis quatre ans, avec gros gonflement synovial, une amélioration clinique considérable s'est manifestée à la suite d'une cure thermale combinée à un traitement chrysothérapique, et la S. R. est descendue progressivement en trois mois de 64 millimètres à 7 millimètres en passant par 34 et 20 millimètres.

Nous croyons pouvoir dire qu'on ne peut affirmer la guérison d'un cas de polyarthrite même en présence de signes cliniques favorables, tant que la S. R. n'est pas revenue à un niveau normal.

Etude de la S. R. au cours des cures thermales. — Parmi 111 malades sur lesquels nous avons suivi avec F. Gerbay l'action de la cure thermale sur la S. R., nous choisirons 51 cas de polyarthrites que nous avons observés dans les conditions suivantes : le sang de ces sujets a été prélevé au début du traitement thermal puis au bout d'une semaine ou dix jours et vers la fin de la cure entre le vingtième et trentième jour. La plupart de ces sujets ont eu trois déterminations ; quelques-uns en ont eu quatre et même cinq. Ils ont été soumis au traitement thermal d'Aix, principalement externe (douche-massage Berthollet, etc.) et interne (cure de diurèse), et ont pour la plupart séjourné soit à l'hôpital, soit dans les hôtels. C'est l'action globale de la cure que nous nous proposons de noter ici en un bref raccourci.

Notons tout d'abord la grande prédominance des malades du sexe féminin, puisque nous avions 43 femmes et 8 hommes seulement. L'action de la cure thermale n'a pas été la même suivant que, au début, la S. R. était normale, modérément élevée ou franchement élevée. Nous étudierons ces trois catégories de sujets.

Dans la première catégorie où la S. R. initiale était de *moins de* 10 *millimètres*, sur 8 cas observés nous avons noté 5 cas où la S. R. est restée stationnaire ; 2 ont augmenté, 1 a diminué. Parmi ces 2 cas, l'un est même douteux en raison d'un petit coryza à la deuxième détermination, car l'on sait qu'un coryza léger ou une angine peuvent troubler la S. R. Chez ces sujets dont les arthropathies étaient peu évolutives, *la S. R. étant à des chiffres quasi normaux a été peu influencée par la cure thermale.*

Dans la deuxième catégorie, où la S. R. initiale était *entre* 10 *et* 20 *millimètres*, sur les 9 cas observés 5 sont restés stationnaires, 3 ont diminué, 1 a augmenté. *Les résultats sont presque analogues* à ceux de la première catégorie, mais nous notons déjà que le pourcentage des cas où la S. R. a diminué est déjà plus élevé.

Dans la troisième catégorie, où la S. R. initiale était *au-dessus de* 20 *millimètres*, sur les 34 cas observés nous n'en trouvons plus que 2 qui sont restés stationnaires, 9 ont augmenté et 23 ont diminué. Ici il apparaît nettement que c'est dans la catégorie ou la S. R. était particulièrement accélérée que l'action du traitement thermal s'est manifestée d'une manière favorable, *en abaissant notablement la S. R.* sur un plus grand nombre de malades. La chute des chiffres de S. R. a été dans certains cas considérable, telle une patiente qui est passée de 82 à 44 millimètres en l'espace d'un mois ; une autre de 54 à 30 millimètres.

Dans 4 cas il y eut une légère élévation

transitoire vers le milieu de la cure suivie d'une descente plus accentuée vers la fin. Ces faits sont à rapprocher de ce que l'on appelle la crise thermale et du phénomène dit de nocivité des eaux thermales rapporté par Feuillée et illustré dans la thèse de Lacapère. Mais ces cas sont trop nombreux pour généraliser cette théorie.

Un certain nombre de nos patients, 34 sur les 51, ont été à vrai dire soumis à des traitements adjuvants au cours de la cure thermale : injections médicamenteuses (sels d'or, iode, vaccins), ou à des traitements physiothérapiques ou actinothérapiques (solarium Saidman). Des proportions analogues ont été obtenues dans les résultats chez ces patients qui ont suivi des traitements associés, puisque 55 p. 100 ont vu leur S. R. diminuer, 12,4 p. 100 l'ont vue rester stationnaire et 32 p. 100 l'ont vue augmenter.

Nous avons pu, chez un petit nombre de ces patients, contrôler au bout de quatre à six mois après la fin de la cure thermale, l'état de la S. R. Dans aucun de ces cas elle n'était remontée au niveau primitif d'avant la cure. Chez certains elle avait continué à descendre vers la normale, ce sont les cas où l'on peut espérer une guérison clinique complète. Chez d'autres, moins nombreux, elle était remontée légèrement. Nos cas sont encore trop peu nombreux pour donner à ce sujet des précisions complètes.

Ajoutons enfin que, chez 12 de nos patients, nous avons suivi parallèlement *l'évolution de la S. R. et de la leucocytose sanguine.* Dans 7 cas les phénomènès ont marché de pair, que la S. R. soit restée stable, en augmentation ou en diminution. Dans les 5 autres cas il y eut une dissociation tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre, mais notre impression est que la S. R. est un témoin beaucoup plus fidèle et plus précis de l'activité des polyarthrites que la formule sanguine ; peut-être néanmoins la combinaison de ces deux examens est-elle utile et l'on peut espérer obtenir des précisions étiologiques ou pathogéniques sur les différentes formes de ces rhumatismes articulaires d'après la comparaison de ces deux modes d'examens. Il y a eu de même un parallélisme relatif de la S. R. et de la réaction de floculation à la résorcine de Vernes, pratiquée simultanément dans environ 20 p. 100 de nos cas. Pas plus que la S. R., cette réaction n'est spécifique, et là encore il y a un champ de recherches intéressant.

Comme on le voit, l'étude des modifications sanguines chez les rhumatissants chroniques et en particulier au cours des arthrites peut être riche en résultats pratiques tant diagnostiques que pronostiques, et constitue un moyen de contrôle précieux pour l'action des traitements thermaux. Peut-être la connaissance plus intime de leur nature nous fera-t-elle faire des progrès de la rheumatologie.

LE CATAPLASME A EAU COURANTE DE PLOMBIÈRES

SES INDICATIONS DANS LE TRAITEMENT DES SYNDROMES DOULOUREUX DE L'ABDOMEN

PAR

le Dr Roger STIEFFEL
Ancien interne des hôpitaux de Paris.

Parmi les affections intestinales qui sont justiciables de la cure de Plombières, les syndromes douloureux semblent être le plus nettement améliorés ; aussi la spécialisation de la station vosgienne dans le traitement des colites chroniques avec spasme, douleurs et diarrhée est-elle devenue tout à fait classique. L'action sédative est obtenue par des traitements externes, dont les grands bains tièdes prolongés constituent la base. Les symptômes d'irritation intestinale sont, d'autre part, combattus par des applications locales d'eau thermale aussi chaude que possible. La douche sous-marine adbominale est à ce point de vue une des techniques lesplus anciennement employées. Cette douche consiste en un courant d'eau très chaude que l'on dirige sur l'abdomen pendant les dernières minutes du bain. L'effet percutant de la douche est ainsi amorti par une sorte de matelas d'eau tiède qui sépare l'abdomen de la pomme d'arrosoir. Malgré la douceur apparente de ce traitement, nous avons observé chez un certain nombre de malades qu'il était assez mal supporté ; en particulier dans les cas d'appendicite chronique, de cholécyste ou de salpiugite. La douche sous-marine peut déterminer l'apparition de poussées aiguës. Chez les grands spasmodiques, on peut de même provoquer des crises de spasme intestinal très impressionnantes. Quand le plexus solaire est très douloureux à la pression, la douche sous-marine paraît également capable de déclencher de violentes crises algiques. Enfin, chez certains malades très nerveux, présentant des signes de déséquilibre vago-sympathique, nous avons noté à plusieurs

reprises l'apparition de symptômes fonctionnels pénibles, tels que « bouffées de chaleur, crises d'extrasystoles, etc. » (1).

Ces incidents de cure nous ont conduit à rechercher s'il ne serait pas possible de réaliser dans le bain une application d'eau courante très chaude en évitant l'effet de massage vibratoire de l'abdomen qui semble être à l'origine des symptômes d'intolérance de la douche sous-marine.

Instrumentation et technique. — L'appareil que nous avons fait construire, en collaboration avec l'Administration de la Compagnie fermière de Plombières, est une sorte de bouillotte métallique ovalaire de courbure et de dimensions variables afin qu'elle puisse s'appliquer aussi exactement que possible sur l'abdomen du patient. La face postérieure, convexe, est munie d'une ajutage sur lequel s'adapte un tuyau de caoutchouc amenant l'eau chaude dans l'appareil. La face antérieure, concave, est percée de trous. Sur cette face se fixe une compresse de tissu éponge destinée à répartir uniformément l'eau thermale sur l'abdomen. Dans la bordure de cette compresse est cousu un tube de feuille anglaise qui permet au cataplasme d'adhérer étroitement à la paroi, et de maintenir l'eau chaude aussi longtemps que possible au contact des téguments.

L'eau qui alimente le cataplasme est maintenue à une température constante grâce à un mélangeur spécial. Les malades supportent facilement la compresse entre 45 et 48°. Cette température est de beaucoup supérieure à celle qui est tolérée pour une application chaude ordinaire, en premier lieu parce que le cataplasme à eau courante est donné dans le bain, et en second lieu parce que sa température maxima peut être atteinte progressivement, de sorte qu'on évite l'effet de surprise désagréable que provoque habituellement le contact d'une compresse très chaude.

Le débit est évidemment réglé par le nombre des trous que présente l'armature métallique, et par leur diamètre. Après quelques tâtonnements, nous sommes arrivé à faire passer environ dix litres d'eau en dix à quinze minutes. C'est une quantité suffisante pour imbiber la compresse, mais qui reste assez minime pour ne pas modifier la température générale du bain.

Indications du cataplasme à eau courante. — Nous avons été amené à essayer le cataplasme à eau courante avant tout dans les cas où la douche sous-marine n'est pas tolérée, aussi sommes-nous tout naturellement conduit à déduire les indications du cataplasme des contre-indications de la douche. Ces contre-indications peuvent être divisées en deux catégories : les unes sont absolues, les autre relatives.

1° Contre-indications absolues de la douche sous-marine. — Les lésions inflammatoires de l'abdomen, qu'il s'agisse d'appendicite chronique, de cholécystite ou de salpingite, présentent souvent des poussées aiguës à la suite de la douche sous-marine. C'est ainsi que nous avons observé une crise d'appendicite avec défense de la paroi, nausées et fièvre, chez une malade qui nous avait été adressée pour colite chronique avec stase cæcale, sans signes radiologiques d'appendicite. Cette crise paraît bien avoir été déclenchée par la douche sous-marine, car elle est survenue après deux jours d'application de celle-ci, alors que les dix premiers jours de la cure, sans douche sous-marine, n'avaient été marqués par aucun incident notable. L'intervention chirurgicale ultérieure confirma l'existence d'une appendicite chronique ancienne.

Dans ces cas de lésions inflammatoires chroniques, le cataplasme à eau courante est au contraire toujours très bien supporté et paraît calmer rapidement les douleurs subjectives et objectives. Aussi le prescrivons-nous chaque fois qu'il existe dans la fosse iliaque droite ou au point cystique une zone douloureuse bien localisée à la pression.

2° Contre-indications relatives de la douche sous-marine. — En dehors des cas de lésions inflammatoires localisées dans lesquelles le choix entre le cataplasme et la douche ne fait, nous semble-t-il, pas de discussion, il existe un certain nombre de malades pour lesquels l'indication n'est pas aussi absolue. Ce sont là des cas d'espèce où l'on se trouvera d'ailleurs souvent fort bien de prescrire alternativement l'une et l'autre thérapeutique.

L'un des incidents que l'on observe le plus souvent à la suite de l'administration de la douche sous-marine, est l'apparition de crises douloureuses. Ces crises sont surtout fréquentes chez les sujets dont le plexus solaire est très sensible à la palpation. Elles sont au contraire rapidement calmées par l'application du cataplasme à eau courante.

Moins fréquentes mais plus impressionnantes sont les crises de spasme colique que peut provoquer la douche sous-marine : le cas le plus typique que nous en ayons observé est celui d'un malade qui présenta une véritable crise d'occlusion spasmodique quelques heures après la douche. L'année suivante, au contraire, le cataplasme à

(1) R. STIEFFEL, *Annales de la Société d'hydrologie de Paris*, 15 décembre 1930.

eau courante détermina une notable diminution de la constipation, du ballonnement du ventre, et des douleurs coliques, et ne provoqua jamais de grande crise spasmodique.

Il n'est pas exceptionnel, enfin, de voir apparaître, comme complications de la douche sous-marine, un certain nombre de malaises généraux, tels que fatigue, asthénie, insomnie, bouffées de chaleur, céphalée, palpitations, dyspnée, angoisse, tendance lipothymique, etc. Ces troubles s'observent soit en même temps que les crises douloureuses ou que les crises de spasme, soit isolément. Nous les avons constatés surtout chez de grands nerveux, instables, émotifs, et d'une façon générale chez des sujets présentant des troubles vago-sympathiques importants. Or jamais nous n'avons observé ces symptômes généraux à la suite de l'application du cataplasme à eau courante.

En somme, le catasplasme doit être préféré à la douche :

1° Chaque fois que l'on soupçonne l'existence d'une lésion inflammatoire susceptible d'être réveillée par la douche sous-marine ;

2° Dans les syndromes fonctionnels douloureux, et spécialement dans les plexalgies solaires, quand l'hyperesthésie est telle que la palpation même superficielle provoque une douleur violente ;

3° Chez les grands spasmodiques, dans les antécédents desquels on relève une ou plusieurs crises de subocclusion intestinale ;

4° Enfin chez les malades qui auraient précédemment présenté des accidents locaux ou généraux à la suite de la douche sous-marine, car il faut bien avouer que dans bon nombre de cas, ces incidents sont assez difficiles à prévoir (surtout en ce qui concerne les malaises généraux).

De tout ce qui précède, il résulte que, dans notre esprit, le cataplasme à eau courante doit être considéré comme une douche sous-marine, très atténuée, convenant à des sujets trop sensibles pour supporter celle-ci. Mais il est très inférieur à la douche sous-marine pour le traitement des troubles du transit intestinal, et tout spécialement dans les cas de diarrhée que nous considérons comme l'indication majeure de la douche. Cependant, comme pratiquement on est toujours en présence de syndromes complexes, on sera amené, dans certains cas de diarrhée, à remplacer la douche par le cataplasme, quitte à revenir à la première dès que les phénomènes douloureux ou spasmodiques intenses se seront un peu amendés. Le cataplasme, dans ces cas, prépare en quelque sorte le terrain, pendant les premiers jours de cure, à la douche sous-marine.

Pour résumer, il semble permis de dire que le cataplasme à eau courante doit être préféré chez les grands douloureux et les grands spasmodiques, et que la douche sous-marine est plus efficace dans les colites chroniques avec diarrhée. Dans les cas cliniques habituels, où plusieurs symptômes s'intriquent (colite avec spasme, avec plexalgie solaire, avec appendicite chronique, etc.) ; le traitement à appliquer est question d'espèce et de période évolutive. En d'autres termes, on se laissera guider par les symptômes locaux et généraux pour prescrire, suivant les cas et suivant les moments, l'une ou l'autre thérapeutique. D'une façon générale, quand l'élément douloureux domine, ou quand le spasme colique est très intense, il vaut mieux ne pas donner d'emblée la douche sous-marine. Souvent, au bout de quelques jours, le bain avec cataplasme à eau courante aura produit une sédation suffisante pour qu'on soit autorisé à prescrire très prudemment la douche.

En fait, les deux traitements, loin de s'opposer, se complètent donc mutuellement.

UN FACTEUR ESSENTIEL DANS LA CONDUITE DU TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE ET HYDROMINÉRAL DE LA LITHIASE URIQUE URINAIRE : LA RÉACTION DES URINES

PAR

P.-L. VIOLLE

Chef de laboratoire à l'Institut d'Hydrologie (Paris).
Médecin-consultant à Vittel.

Lorsqu'une colique néphrétique s'est terminée heureusement, je veux dire lorsqu'un calcul a été expulsé, le premier devoir du médecin est de faire analyser ce calcul. C'est, en effet, du résultat de cette analyse que découlera la prescription.

Or, combien de lithiasiques ne m'ont-ils pas avoué n'avoir jamais entendu dire qu'il était nécessaire de faire analyser la pierre qu'ils conservaient *intacte* comme un précieux souvenir.

On conçoit alors les erreurs thérapeutiques qui peuvent être commises et l'on s'explique que certains patients voient se succéder à un rythme accéléré leurs coliques néphrétiques.

Le traitement médical de la lithiase urinaire consiste avant tout dans le régime, entendant par là aussi bien le régime des boissons, y compris

les cures hydrominérales, que le régime alimentaire.

Il est évident que ce régime est différent selon que la lithiase est urique, oxalique ou phosphatique. Chacun sait cela, et je n'ai aucunement l'intention de traiter ici des régimes dans chacun de ces cas et de répéter ce qui a été dit partout. Ce que je voudrais, c'est attirer l'attention sur un point précis que les analyses successives de différents calculs émis par de mêmes lithiasiques au cours de crises espacées sur des temps plus ou moins longs m'ont révélé être d'importance, bien que le fait, tout au moins à ma connaissance, n'ait jamais été signalé : *la transformation de la lithiase urique en lithiase urico-phosphatique et, le plus souvent, phosphatique pure, sous l'influence de régimes a-puriniques trop stricts* et, chose plus remarquable, trop scrupuleusement suivis.

Cette complication, *d'origine uniquement diététique, absolument indépendante de toute infection urinaire,* tient pour une large part à ce que, dans l'esprit de nombre de médecins, il existe *un* régime de l'uricémique, comme il existe *un* régime de l'azotémique et, j'oserais presque dire, *un* régime du diabétique, en un mot un régime « passe-partout » pour tous les cas qui rentrent dans un certain trouble pathologique nécessitant une diététique spéciale.

Tel excellent praticien, qui manie avec la plus grande habileté et une science consommée de la thérapeutique les médicaments les plus actifs et les plus dangereux, écrit d'une plume hâtive et ennuyée la longue page du régime qu'il répète comme une leçon. Or, tout au moins pour ce qui est de la lithiase urique, cette manière de faire est insuffisante et aboutit parfois à ce que le régime peut être inefficace ou même quelquefois néfaste. *Il est nécessaire que le régime, une fois institué, soit fréquemment contrôlé par la réaction des urines,* au moyen d'un procédé simple dont nous allons faire ressortir l'intérêt avant que d'en indiquer les détails.

Le but du régime dans la lithiase urique doit être double : 1° diminuer les apports uriques ; 2° maintenir à un certain *p*H l'acidité urinaire.

C'est que, en effet, l'acide urique ne précipite dans les voies urinaires à l'état de cristaux uriques ou d'urates de soude que lorsque les urines ont atteint un certain degré d'acidité, voisin de *p*H = 5,7.

Toutes les fois que l'acidité urinaire sera inférieure à ce *p*H, l'acide urique contenu dans les urines pourra précipiter, et, par suite, former des concrétions calculeuses.

Il faut donc faire son possible pour que le malade ait des urines de *p*H supérieur à *p*H = 5,7.

Ce faisant, l'acide urique aura peu de chance de précipiter et l'on se sera placé dans les conditions les plus favorables pour que soit évitée la formation calculeuse.

Mais comme on n'est jamais sûr de pouvoir maintenir le *p*H dans les limites nécessaires, il est prudent, bien que la quantité d'acide urique total des urines ne joue aucun rôle dans la détermination de la précipitation, de réduire au minimum les apports uriques ; il est, en effet, probable qu'en cas de précipitation, plus il y aura d'acide urique dans les urines, plus il en sera précipité. Et, d'autre part, Maillart n'a-t-il pas montré, en admettant que l'acide urique existe dans les urines à l'état de complexe organique, que la cristallisation de l'acide urique supposerait la dislocation de ce complexe, ce qui ne se ferait pas sans avoir encore pour résultat une augmentation de l'acidité urinaire. On conçoit donc que ce phénomène entraînerait des précipitations d'autant plus marquées que l'acide urique serait plus abondant, puisque le milieu urinaire en deviendrait d'autant plus acide.

Ainsi, le régime doit avoir deux buts : 1° réduire les apports uriques au minimum afin que l'acide urique endogène apparaisse seul ou presque seul dans les urines, ce qui représenterait encore une quantité d'acide urique loin d'être négligeable si l'on songe que cet acide urique endogène, contre lequel nous ne pouvons rien, est éliminé à raison de 0,40, 0,45 par vingt-quatre heures, 2° maintenir à un *p*H supérieur à 5,7 la réaction des urines.

Réduire les apports uriques n'est pas particulièrement difficile, et chacun sait que cela consiste à exclure du régime tous les aliments qui contiennent des purines. Malheureusement, un régime a-purinique est un régime qui facilement peut tomber dans le régime végétarien. Et c'est là l'écueil, parce que le régime végétarien est un régime alcalinisant : le *p*H urinaire va donc monter rapidement et pourra dépasser facilement *p*H = 7. Or, dès que le *p*H arrive dans les 6,6, 6,8, on est dans une zone dangereuse, surtout pour un lithiasique, au point de vue de la précipitation des phosphates. On tombe ainsi de Charybde en Scylla. On a bien évité la précipitation urique et la gravelle urique, mais on est menacé de la précipitation phosphatique. *Et voilà la raison pour laquelle j'ai noté tant de cas de gravelle urique transformés en gravelle phosphatique sous l'influence du régime.*

Il faut donc non seulement établir un régime sans purines, mais encore un régime qui ne soit

pas trop alcalinisant, tout en l'étant suffisamment, pour les raisons que nous avons indiquées. C'est évidemment très délicat.

Or, *les albumines proprement dites, tout en n'exerçant aucune influence sensible sur la production de l'acide urique exogène, sont des acidifiants urinaires.*

Dans les cas où l'acidité urinaire diminuerait et atteindrait les zones dangereuses alcalines, il faudrait donc augmenter dans les régimes la part des laitages, du fromage, des blancs d'œufs, du pain qui sont des acidifiants urinaires, et diminuer la part des *fruits, des jus de citron et d'orange, qui forment des carbonates alcalins, et sont des alcalinisants des urines.*

Inversement, dans les cas contraires, on augmenterait les limonades citriques, les orangeades, les compotes, les fruits crus, et on diminuerait les œufs et les laitages.

Quant aux eaux minérales, elles peuvent influencer également la réaction urinaire. Quelle est la part que prend leur *p*H dans ce cas? Elle dépend évidemment de la manière dont ces eaux sont tamponnées. Des eaux comme celles de Vichy, fortement tamponnées, et dont le *p*H égale 6,8 pour l'Hôpital et 6,7 pour Célestins, pourraient très bien être acidifiantes dans certains cas. Mais les eaux habituellement employées dans la gravelle urique sont des eaux très peu tamponnées ; il est donc peu probable que leur *p*H, situé dans la zone alcaline (Evian-Cachat, *p*H = 7,3 ; Contrexéville-Pavillon, *p*H = 7,1 ; Vittel Grande-Source, *p*H = 7,2), modifie la réaction urinaire. Il n'est cependant pas douteux que les eaux sulfatées-calciques du type Vittel-Contrexéville alcalinisent légèrement les urines ; et *cette propriété joue, à mon avis, un rôle d'une certaine importance dans l'ensemble des résultats obtenus par leur emploi dans la gravelle urique.*

On conçoit donc la nécessité qu'il y a à suivre le *p*H urinaire des graveleux au cours de leur cure hydrominérale. Cette recherche est, du reste, facile à faire dans une station hydrominérale. Patient et médecin sont pendant vingt et un jours en relations constantes et le malade se prête de très bonne grâce à recueillir autant de fois qu'il est nécessaire les échantillons d'urines et à les apporter dès leur émission.

Comme le *p*H urinaire varie d'une manière appréciable au cours du nycthémère, il est nécessaire de connaître sa valeur à différentes heures de la journée. Je demande généralement que l'on m'apporte quatre échantillons qui représentent les émissions dans lesquelles on trouve habituellement les plus grandes variations du *p*H : au réveil, une heure après le repas de midi, une heure avant le repas du soir, trois heures après le repas du soir.

Je connais ainsi les plus grandes variations du *p*H qui se sont produites au cours du nycthémère et j'en déduis, pour la direction de la cure et les modifications à apporter au régime, les conclusions nécessaires.

Dans la pratique médicale ordinaire, il faut bien que ce soit le malade qui surveille lui-même ses urines. Ce n'est pas bien difficile : on lui apprend à se servir du papier de tournesol. Le malade trempe les papiers rouge et bleu dans les différents échantillons d'urines indiqués.

Si le papier bleu rougit très légèrement et que le papier rouge bleuisse très légèrement, on peut estimer que les urines sont à *p*H = 6,4. Cette réaction amphotère indique une réaction convenable des urines pour le graveleux urique.

Il en est de même lorsque, le papier bleu rougissant, on peut encore percevoir une très légère coloration bleue du papier rouge : la réaction est à *p*H = 6, c'est parfait. Mais si le papier rouge ne varie plus du tout lorsque le papier bleu rougit franchement, c'est que le *p*H est au-dessous de *p*H = 6. L'on doit considérer que les urines deviennent trop acides pour un graveleux urique. Si le papier rouge, au contraire, bleuit franchement alors que le papier bleu ne rougit plus du tout, c'est qu'on est à *p*H = 7 ou au-dessus : le urines sont trop alcalines.

Pratiquement, chaque fois qu'on peut noter une coloration rouge, si faible soit-elle, du papier bleu, en même temps qu'on peut noter une coloration bleue, si faible soit-elle, du papier rouge trempés dans la même urine, on peut estimer que la réaction des urines est dans la zone non dangereuse et que le malade n'a qu'à poursuivre son régime.

Toutes les fois, au contraire, que le papier bleu, ou le papier rouge, changera de couleur sans que l'autre subisse la moindre coloration perceptible, on devra modifier le régime dans le sens indiqué par la nouvelle coloration.

On voit donc tout l'intérêt qu'il y a à suivre la réaction des urines chez les lithiasiques et comment on peut essayer d'éviter, dans une certaine mesure, par l'emploi d'une méthode simple, les variations dangereuses qui pourraient s'y produire, tant au point de vue de la lithiase urique elle-même que de sa transformation en lithiase phosphatique.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Asthme et glandes endocrines.

K. HAJOS, de Budapest (*Wiener klin. Woch.*, 3 avril 1930, nº 14, p. 421 à 427) reprend la question des rapports des affections de nature allergique (asthme et eczéma surtout) et des glandes à sécrétion interne. Il rappelle que les causes de ces différentes affections relèvent d'une altération générale des divers modes de réaction de l'organisme, se traduisant par un ensemble de troubles métaboliques, un déséquilibre sanguin, une hypersensibilité de la peau et des muqueuses, sous la dépendance d'une diminution du pouvoir normal de réaction de tout le système neuro-végétatif. Trois types étiologiques peuvent être distingués :

L'hypersensibilité générale et constitutionnelle vis-à-vis de toutes sortes de substances ;

Les phénomènes de véritable anaphylaxie par sensibilisation acquise vis-à-vis d'une substance bien déterminée (type de certains accidents sériques) ;

L'hypersensibilité primitive, sans sensibilisation préalable, vis-à-vis d'une substance particulière.

C'est par leur action respective sur le sympathique ou le vague que les extraits glandulaires manifestent le plus nettement leur action sur ces différents troubles. L'*adrénaline* empêche, chez un cobaye sensibilisé avec du sérum de cheval, le choc anaphylactique déclenché par une nouvelle dose de sérum, à condition d'être injectée moins de quinze minutes avant le sérum. La *choline*, qui agit par ailleurs à l'inverse de l'adrénaline, n'augmente pas la sensibilité vis-à-vis d'une réinjection d'un antigène. L'*extrait thyroïdien* détermine par contre une hypersensibilisation manifeste, de même que l'*insuline*. Les parathyroïdes et le lobe postérieur de l'hypophyse ont un effet contraire. Quant aux injections d'extraits de glandes génitales, comme de lobe antérieur de l'hypophyse, elles restent sans effet dans ce genre d'expérience.

Cliniquement, et en s'en tenant à l'asthme dont l'étude a été jusqu'ici la plus poussée, on connaît de longue date les heureux effets de l'adrénaline. Un rapport entre la maladie et un hypofonctionnement des *surrénales*, quoiqu'il ait été soutenu, est beaucoup plus problématique. Moins connus sont ses rapports avec le *thymus*. Hajos se demande cependant si l'hypertrophie thymique rencontrée dans certains cas de dyspnées paroxystiques de l'enfance n'interviendrait pas plutôt par un trouble sécrétoire que d'une manière purement mécanique. Des cas d'asthme ont été observés, ainsi que l'avaient déjà noté Widal et Abrami, aussi bien associés à de l'hyperthyroïdisme qu'à de l'hypothyroïdisme, quoique ce dernier cas paraisse plus rare que l'autre. L'hypofonctionnement des *parathyroïdes* peut être souvent mis en évidence chez les asthmatiques par la positivité des signes d'Erb et de Chvostek ; l'auteur rapporte trois exemples où il s'est fort bien trouvé de l'emploi d'injection d'extraits parathyroïdiens (personnels ou de Collip). Pour ce qui est de l'*hypophyse*, si l'action de l'extrait de lobe postérieur est souvent indiscutable, les observations anatomo-cliniques paraissent par contre assez souvent contradictoires. Enfin les rapports de l'apparition ou de la disparition des crises d'asthme avec les différents épisodes de la vie génitale féminine sont connus depuis longtemps et peuvent comporter des considérations thérapeutiques.

Comme conclusions, Hajos retient les deux points suivants :

Au point de vue *sémiologique*, l'examen de tout malade présentant une affection d'ordre allergique doit comporter un bilan aussi précis que possible de l'état de ses glandes endocrines.

Au point de vue *thérapeutique*, l'emploi de divers extraits peut permettre de corriger le déséquilibre existant. En dehors du rôle classique de l'adrénaline, l'auteur attire particulièrement l'attention sur celui de l'hormone parathyroïdienne.

M. POUMAILLOUX.

La splénectomie, unique traitement du syndrome syphilitique de Banti.

Après quatorze années de pratique de la splénectomie, LÉON RESIO (*Prensa Médica Argentina*, 30 sept. 1930) expose les résultats éloignés que cette opération lui a donnés. Par « syndrome de Banti » l'auteur précise que l'on doit entendre tout processus pathologique présentant une splénomégalie avec cirrhose hépatique, ascite et anémie. L'auteur rapporte l'histoire d'une petite malade de dix-sept ans qui à l'âge de trois ans commença une splénomégalie qui évolua sans traitement jusqu'à onze ans ; à cet âge, une ascite nécessita un séjour de trois mois à l'hôpital ; l'enfant en sortit avec la disparition de l'ascite mais persistance de la splénomégalie ; à l'âge de quinze ans, hématémèse et melæna ; ce sont ces mêmes accidents qui à dix-sept ans nécessitèrent une nouvelle admission à l'hôpital : état grave, anémie intense, ascite. La splénectomie fut rendue difficile par des adhérences au côlon transverse et descendant ; l'exploration montra un foie dur et lisse. L'examen de la rate mit en évidence des lésions spécifiques typiques. Après des suites opératoires très graves, un traitement général par Euésol (28 injections) et par un sel de mercure (16 injections) fut institué. Sept mois après l'opération, la formule sanguine redevint normale sans aucun autre traitement général que les injections précitées. De juin 1916 à mai 1930 la malade mena une vie normale et sans aucun traitement ; actuellement, la guérison est complète.

J.-M. SUBILEAU.

Moyens de protection des yeux exposés aux radiations ultra-violettes.

Dans cette thèse importante de 70 pages Amédée (Legraud, 1930), le Dr ANDRÉ ALPHEN fait une remarquable mise au point de la question des moyens de protection des yeux exposés aux radiations ultra-violettes. Les procédés modernes de travail industriel (soudure autogène), l'éclairage, les moyens thérapeutiques, l'éclairage employé dans l'art cinématographique émetteut des radiations à faible longueur d'onde très riches en ultra-violets. Les moyens classiques de protection par les verres colorés ne peuvent toujours être utilisés, en particulier par les artistes de cinéma.

Dans les premiers chapitres l'auteur étudie les accidents oculaires causés par les ultra-violets, se basant sur ses observations personnelles et sur les travaux de Maklakoff de Sedan et de Toulant : la lésion oculaire consiste en une kérato-conjonctivite ; et l'on doit remarquer que les lésions n'intéressent que le segment antérieur du globe. La kérato-conjonctivite est caractérisée par des douleurs, photophobie, larmoiement, hyperémie et œdème conjonctival, atteinte plus ou moins profonde de l'épithélium cornéen dont les lésions souvent très discrètes doivent être mises en évidence par instillation d'un

colorant (fluorescéine) qui imprègne les pertes de substance et par l'examen au microscope cornéen. Ce qui fait l'originalité clinique de cette kérato-conjonctivite, en particulier dans la forme rencontrée chez les artistes de cinéma, c'est : 1° l'incubation absolument silencieuse, les accidents n'apparaissant que cinq à quinze heures après l'exposition aux lampes à arc; 2° la localisation des lésions limitées à l'ouverture des paupières, à la fente palpébrale ; 3° la bénignité de règle (la guérison étant obtenue en deux à trois jours par irrigations de sérum physiologique ou de larmes artificielles).

Dans un troisième chapitre, l'auteur rappelle les moyens classiques de protection utilisés jusqu'ici : verres de crown blanc transformés en veritables filtres par adjonction d'oxyde métallique pendant la fusion. De belles planches reproduisent les spectres d'absorption des différents verres utilisés dans le commerce en Amérique et en France. La partie originale de l'ouvrage réside dans le chapitre où l'auteur étudie les moyens chimiques de protection ; s'appuyant sur les recherches de Toulant, des expériences sur le lapin ont été réalisées avec le concours du Dr Auglair et de Mme Rauart. Ces expériences ont montré l'inutilité de l'huile de ricin comme moyen de protection ; par contre, les ultra-violets sont absorbés complètement par un corps, le diphénylmaléate d'éthyle, qui réalise les conditions maxima d'absorption grâce à ses deux noyaux benzéniques, à sa liaison éthylénique et à ses deux fonctions éther-sel. Ce produit solubilisé dans l'huile de ricin a été employé en solution à 2,9 p. 100 avec un succès complet, comme le montre le compte rendu des expériences réalisées sur les yeux du lapin. Ce produit n'a aucune action irritante pour l'œil sur lequel on le dépose; il suffit d'en instiller de nouveau toutes les dix minutes pour que l'écran protecteur soit réalisé avec une continuité parfaite. Sa grande viscosité lui permet de s'étaler à la surface de la cornée sous une épaisseur suffisante pour que l'absorption des ultra-violets s'effectue jusqu'à 3 000 angströms et pour conserver un écran continu pendant toute la durée d'une prise de vues cinématographiques.

Cet excellent travail, qui porte la marque de la methode rigoureuse d'expérimentation du Dr Morax, dont André Halphen est l'élève, constitue une base de départ précieuse pour ceux qui désireront poursuivre des recherches sur la question de la protection des yeux contre les radiations dangereuses du spectre.

J.-M. SUBILEAU.

Traitement des anémies secondaires.

J.-H. POWERS et W. MURPHY (*The Journ. of the Americ. medic. Assoc.*, 14 février 1931) ont étudié comparativement chez 24 malades atteints d'anémie secondaire par chlorose chronique ou hémorragies répétées l'action du foie de veau, de l'extrait de foie et de la médication ferrique (carbonate de fer à la dose de 1gr,8 par jour); ils ont pratiqué chez ces malades des numérations globulaires, et des déterminations du taux de l'hémoglobine par la méthode de Sahli modifiée par Osgood et Haskings et du taux de fer par le procédé de Kennedy. Ils ont constaté que ces malades réagissaient très bien au traitement ferrique associé ou non au foie de veau en nature ; le foie seul était plutôt moins actif que le fer ; enfin l'extrait de foie semble avoir été absolument inefficace dans le traitement de telles anémies et même son adjonction au foie de veau ou au carbonate de fer est restée sans effet.

JEAN LEREBOULLET.

L'endocardite maligne subaiguë à entérocoques.

Après avoir rapporté une observation personnelle, CH. MASSIAS (*Gazette hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 10 août 1930) montre les caractères cliniques et bactériologiques de cette rare affection et résume les principales observations qui en ont été publiées. L'endocardite entérococcique, dit-il, subaiguë ou lente, a un pronostic fatal. Le diagnostic repose sur la présence à l'état pur de ce germe dans le sang, vérifiée par plusieurs hémocultures, et dans les foyers infectieux primitifs et secondaires. Les hémocultures seront pratiquées de préférence en anaérobiose par le procédé de Boëz. Ce n'est qu'après une étude bactériologique très poussée du germe ainsi isolé qu'on pourra parler d'endocardite à entérocoque : l'identité de l'entérocoque sera établie sur le polymorphisme des éléments microbiens, la vitalité et la résistance très grandes du germe, sa conservation très longue en milieux usuels, son absence de pouvoir hémolytique, sa résistance à la lyse par la bile ; on vérifiera ces caractères par comparaison avec des types de pneumocoques et de streptocoques.

JEAN LEREBOULLET.

Influence du thymus sur la courbe glycémique.

P. NUZZI (*Il Morgagni*, 15 février 1931) a soumis une première série de lapins de moins de trois mois, à jeun, à des injections intraveineuses d'extrait thymique ; il a observé à la suite de ces injections une hyperglycémie légère mais constante. Chez une seconde série d'animaux, il a pratiqué la thymectomie; il a observé un abaissement notable du taux glycémique précédé d'une fugace hyperglycémie d'origine traumatique. Ces expériences semblent, dit-il, favorables à la notion d'un rôle régulateur du thymus dans les échanges hydrocarbonés.

JEAN LEREBOULLET.

La section des brides intrapleurales dans le pneumothorax thérapeutique.

La section des brides intrapleurales dans le pneumothorax thérapeutique, pratiquée pour la première fois par Jacobæus en 1913, n'est employée que depuis peu en France. D. DOUADY et A. MEYER (*La Pratique médicale française*, février 1931) en étudient les indications et en précisent la technique. Elle est indiquée chez les malades subfébriles, encore expectorants, chez lesquels le pneumothorax se révèle comme inefficace, après un délai moyen de trois mois, du fait de l'existence d'une bride faisant obstacle à la rétraction pulmonaire. Mais la radiologie ne suffit pas à se rendre compte de l'opérabilité ; celle-ci sera déterminée par la pleuroscopie, opération toujours bénigne. Le pleuroscope s'introduit comme un trocart, après simple incision cutanée ; il permet d'inspecter facilement la cavité pleurale : on réservera l'intervention aux brides filiformes et cylindriques au niveau desquelles le poumon n'est pas trop rapproché de la paroi ou aux voiles qui ne contiennent pas de tissu pulmonaire ; on respectera les adhérences trop courtes ou qui semblent contenir du tissu pulmo-

naire ou un vaisseau. La section se fait au galvanocautère sous le contrôle de la pleuroscopie ; l'introduction du galvanocautère se pratique comme celle du pleuroscope. L'opération est habituellement bien supportée ; les deux principales complications sont l'hémorragie, rare et le plus souvent sans gravité, et surtout la perforation pulmonaire. En sachant poser les indications et en employant une technique bien réglée, la section de brides intrapleurales procurera de nombreuses améliorations et des succès souvent inespérés.

JEAN LEREBOULLET.

Le traitement de l'anémie pernicieuse par ingestion de tissu gastrique.

H.-M. CONNER (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 14 février 1931) a traité 60 malades atteints d'anémie pernicieuse par le tissu gastrique de porc ou la tripe. 46 de ces malades furent mis en observation à l'hôpital. Les préparations crues et sèches donnèrent approximativement les mêmes résultats. La muqueuse, l'estomac privé de sa muqueuse et la paroi gastrique entière furent utilisés séparément ; chacune fut efficace dans les cas traités. La présence de muscle ne semble pas nécessaire, comme le prouvent deux cas traités par la muqueuse sans muscle ni viande d'aucune sorte. Le fond et le pylore, employés séparément, donnèrent l'un et l'autre des résultats satisfaisants. L'action sur les hématies réticulées, les hématies adultes, l'hémoglobine et les leucocytes est la même que celle obtenue par la méthode de Whipple. Il en est de même pour l'action sur l'état général et les signes neurologiques éventuels. Tous les malades traités par l'auteur sont encore en vie.

JEAN LEREBOULLET.

Recherches hématologiques sur la grenouille saignée.

Dans un important travail, R. FERRARI (*Hæmatologica*, vol. XII, fascicule 1, 1931) rapporte les résultats de ses recherches sur les modifications hématologiques que provoque la saignée chez la grenouille. Il a provoqué chez cet animal, par la perfusion saline de tout l'organisme, une anémie extrêmement supérieure à toutes celles connues jusqu'à présent et qui dure, presque sans changements, pendant plusieurs mois. Cette anémie est caractérisée par la mise en circulation de très nombreuses formes jeunes de la série érythrocytaire, par une prolifération très active du système érythopoïétique dans la moelle osseuse, la rate et le foie, et par un arrêt à peu près complet de l'évolution des cellules érythroblastiques. Tous ces faits peuvent s'expliquer en pensant que l'organisme à jeun, par suite de la perfusion, n'est plus capable d'assurer la synthèse de l'hémoglobine comme dans les conditions normales ; en effet, privé des matériaux alimentaires, il doit construire la molécule d'hémoglobine aux dépens de ses propres tissus. Dans ces conditions, l'hémoglobine se forme en quantités négligeables, sans qu'il soit possible de dire si c'est par incapcité d'opérer la synthèse en partant des substances les plus simples ou par absence de ces substances. La façon curieuse dont se comporte la rate qui, pendant la perfusion, contrairement aux autres organes ou tissus, retient de nombreux globules rouges qu'elle cède ensuite au sang dans les jours qui suivent l'intervention, indique très clairement que la rate agit comme organe de réserve des globules rouges, comme cela a déjà été observé dans d'autres conditions expérimentales.

JEAN LEREBOULLET.

Le diagnostic de localisation des tumeurs cérébrales.

Sur une série de 183 cas de néoplasmes intracranieus, G.-E. DOWNAN et W.-A. SMITH (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 31 janvier 1931) ont observé vingt-quatre fois des phénomènes qui auraient pu conduire à une localisation erronée ; sur 140 cas de tumeurs supratentoriales, 16 étaient dans ce cas et sur 43 tumeurs sous-tentoriales, 3 étaient dans ce cas. Comme exemples de telles causes d'erreurs, les auteurs citent des cas dans lesquels des signes bilatéraux ou monolatéraux pouvaient fausser le diagnostic du côté atteint, des cas de tumeurs supratentoriales simulant des tumeurs cérébelleuses ou inversement des cas de tumeurs cérébrales simulant une lésion chiasmatique, des cas de tumeurs frontales avec paralysie homolatérale du trijumeau et hémianopsie controlatérale, des cas de tumeur cérébelleuse simulant une tumeur du nerf acoustique. Dans de tels cas, la clinique ne suffit pas et il faut recourir à l'examen radiologique et à la ventriculographie ; le danger de cette dernière intervention peut être considérablement réduit en la faisant suivre immédiatement de l'intervention curatrice.

JEAN LEREBOULLET.

Rapports entre le volume de la rate et la masse sanguine dans l'épreuve de l'adrénaline.

Pour préciser les renseignements que peut fournir l'épreuve de la splénocontraction adrénalinique, E. GREPPI (*Minerva medica*, 27 octobre 1930) a étudié comparativement les modifications de la masse sanguine, déterminée par la méthode du rouge Congo, et du nombre des globules rouges. Il a observé que dans certains cas de splénomégalies chroniques congestives par troubles circulatoires veineux (splénomégalie thrombophlébitique des auteurs italiens) l'injection d'adrénaline mettait en circulation une masse sanguine additionnelle très riche en globules (80 à 90 p. 100) ; dans d'autres cas, au contraire, de tumeurs spléniques fortement contractiles, et difficiles à classer du point de vue clinique, il a observé une forte augmentation de la masse totale du sang (jusqu'à 2 litres) sans hyperglobulie. Dans les splénomégalies hémolytiques, l'augmentation de la masse sanguine peut être notable, mais il n'y a pas non plus de modifications des proportions entre les globules et le plasma, contrairement à ce qui se produit dans les splénomégalies thrombophlébitiques. Cette comparaison entre la masse du sang et le taux globulaire peut donc fournir des renseignements fort intéressants ; elle montre que la numération globulaire ne suffit pas à rendre compte de la composition absolue du sang circulant, composition qui dépend à la fois de l'état du sang et de l'état des viscères, surtout du foie et de la rate.

JEAN LEREBOULLET.

Leucémie lymphoïde et éruption folliculaire généralisée de structure tuberculeuse.

On sait le polymorphisme des lésions cutanées observées au cours des leucémies ; G.-J. Busman et A. R. Woodburne (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 25 octobre 1930) rapportent sur ce sujet une fort curieuse observation. Il s'agit d'un homme de cinquante-trois ans chez lequel apparut une éruption généralisée formée de fines papules folliculaires kératosiques surmontées d'une petite pointe cornée et entourées d'une étroite zone érythémateuse ; l'examen général montrait une légère adénopathie cervicale unilatérale et une rate un peu augmentée de volume ; on comptait 24 000 globules blancs, dont 83 p. 100 de lymphocytes. Il s'agissait donc indiscutablement d'une forme légère de leucémie lymphoïde. Une biopsie fut pratiquée ; elle montra l'aspect classique de la tuberculose miliaire et submiliaire et la présence de tubercules conglomérés à leur stade de début ; ces lésions contenaient des cellules géantes typiques et des petits foyers de nécrose caséeuse. Le malade fut soumis à un traitement radiothérapique intéressant toute la surface cutanée par doses fractionnées et à des injections bi-hebdomadaires d'extrait splénique ; on observa au bout de dix-huit mois une disparition complète des lésions cutanées et un retour à la normale de la formule sanguine. L'auteur ne peut dire si l'affection primitive était la lésion cutanée ou le trouble sanguin ; il pense cependant qu'il s'agit d'une leucémide et que la structure tuberculeuse de cette lésion est d'origine allergique et n'a pas de caractère spécifique.

Jean Lereboullet.

Le syndrome de Lichteim.

La dégénérescence subaiguë de la moelle avec anémie ou syndrome de Lichteim est une complication de l'anémie pernicieuse qui n'est pas exceptionnelle ; mais il est rare d'observer l'évolution complète de l'affection, y compris son début, comme dans le cas que rapporte E. Lombardi (*Minerva medica*, 10 mars 1931). Chez ce malade, âgé de soixante-cinq ans, une anémie pernicieuse ayant tous les caractères de la maladie de Biermer avait été guérie en trois mois par la méthode de Wipple et le chiffre des globules rouges était remonté de 640 000 à 4 200 000 ; il n'avait présenté à ce moment aucune altération du système nerveux. Pendant un an, la santé de cet homme, qui continuait régulièrement son traitement par le foie de veau, resta excellente ; mais bientôt apparurent de l'œdème et des paresthésies des membres inférieurs, puis, trois mois plus tard, un certain degré d'ataxie ainsi qu'une diminution de la réflectivité tendineuse et de gros troubles de la sensibilité profonde ; malgré cette atteinte nerveuse indiscutable, le chiffre des globules rouges ne diminuait pas. Ce n'est qu'un an après le début de ces accidents que, à la suite d'une bronchopneumonie grippale, l'état s'aggrava brusquement et que le tableau de l'anémie pernicieuse réapparut, avec un chiffre de globules rouges qui était retombé à 1 500 000. En même temps le tableau de sclérose combinée se complétait et, malgré un traitement par le foie, emportait le malade au bout de trois mois. Ce cas, dit l'auteur, est fort instructif, car il montre, d'une part la précession indiscutable de l'anémie par rapport à la symptomatologie nerveuse, d'autre part que les signes nerveux ne sont pas liés à l'anémie elle-même, mais dépendent sans doute d'une même cause ; enfin il est à remarquer que la sclérose combinée s'est développée malgré la continuation d'un traitement par le foie de veau ; cet échec est difficile à expliquer, mais ne doit pas faire abandonner l'hépatothérapie, qui est actuellement la seule thérapeutique à l'actif de laquelle on puisse mettre des guérisons et qui n'est en tout cas pas nocive.

Jean Lereboullet.

Observation clinique et radiologique de deux cas de fausse méningocèle traumatique.

G. Bianchi (*La Radiologia medica*, mars 1931) rapporte deux observations de cette rare affection. Dans la première enfance, à la suite d'un traumatisme cranien sans troubles immédiats importants, apparaît une tuméfaction fluctuante et pulsatile, dont la tension augmente par l'effort, la toux, et dont la réduction provoque des signes de compression cérébrale ; au-dessous de cette tuméfaction existe une brèche dans la voûte cranienne. Cette tuméfaction se réduit peu à peu, mais la brèche cranienne s'élargit progressivement. L'auteur insiste surtout sur le tableau radiologique, identique chez ses deux malades, quoique le début des accidents remonte à vingt-quatre ans chez l'un, à deux ans chez l'autre ; on observe une brèche osseuse très large, en forme de feuille lancéolée, plus ou moins allongée, à bords irréguliers et en dents de scie ; cette brèche s'arrête habituellement au niveau de la suture. Cette image très caractéristique et qui, semble-t-il, n'a pas encore été décrite, permettra le diagnostic des formes frustes et surtout des formes anciennes de méningocèle traumatique.

Jean Lereboullet.

Pneumothorax spontané.

J.-P. Palmer et R.-T. Taft (*The Journal of the Am. med. Assoc.*, 28 février 1931) rapportent cinq cas de pneumothorax spontané survenu sans cause apparente chez des malades jusque-là en bonne santé. Malgré un collapsus complet, les signes fonctionnels étaient peu intenses dans la plupart des cas et furent de courte durée. Dans tous les cas la guérison complète fut obtenue en un temps relativement court et le pneumothorax ne laissa aucune trace. Dans deux cas l'épanchement gazeux était accompagné d'un épanchement sanguin assez abondant qui se résorba d'ailleurs rapidement ; cette association, qui, dit l'auteur, n'a jamais été observée, serait due à la rupture intrapleurale d'un vaisseau important.

A la suite de cette communication, d'autres auteurs disent avoir observé des cas de pneumothorax spontané idiopathique. J. Barnes dit en avoir observé six cas, dont un cas de pneumothorax à répétition (quatre attaques en un an). — W.-K. Lim rapporte sa propre observation : atteint subitement il y a sept ans d'un pneumothorax spontané qui mit deux ans à se résorber, il n'a jamais présenté depuis le moindre signe de tuberculose pulmonaire ; il en a observé deux autres cas. — R.-T. Wilson a observé un cas de pneumothorax à rechute du côté opposé chez lequel des examens répétés n'ont mis en évidence aucune lésion étiologique. — L.-T. Le Wald rapporte un cas de pneumothorax spontané bilatéral mais heureusement partiel qui guérit parfaitement ; on pouvait se demander

là s'il ne s'agissait pas d'une communication entre les deux plèvres. Il a observé vingt-cinq cas de pneumothorax non tuberculeux dont l'évolution fut toujours bénigne ; la seule complication, observée dans un ou deux cas, fut une hémorragie pleurale ; mais la résorption peut être longue et demander jusqu'à dix-huit ans. Beaucoup de malades ont été suivis pendant plusieurs années sans jamais présenter de signes de tuberculose.

JEAN LEREBOULLET.

La thérapeutique splénique dans les maladies allergiques.

Partant des recherches cliniques et expérimentales qui admettent l'existence de rapports entre la rate et l'éosinophilie, et des heureux résultats obtenus par plusieurs auteurs dans les dermatoses avec éosinophilie (eczéma, urticaire, prurits) par le traitement splénique, M. DALLA PALMA (*Minerva medica*, 10 mars 1931) a essayé de traiter par cette méthode vingt-quatre malades : treize d'entre eux étaient asthmatiques, trois étaient atteints d'urticaire, deux d'eczéma chronique, un de prurit avec éosinophilie, cinq présentaient des hyperéosinophilies de causes diverses ; ces cas étaient des cas chroniques, non sujets à des rémissions spontanées, et chez tous existait un certain degré d'éosiniphilie. L'auteur a employé diverses préparations spécialisées d'extrait splénique par voie intramusculaire ou même, dans quelques cas, par voie endoveineuse, et a continué le traitement pendant plusieurs mois. Dans tous les cas d'athme, d'urticaire et de prurit, les résultats furent totalement négatifs ; par contre, ils furent satisfaisants dans les deux cas d'eczéma chronique.

JEAN LEREBOULLET.

L'insulinothérapie dans l'athrepsie de la première enfance.

On sait les heureux effets que donne souvent le traitement insulinique dans certaines hypotrophies du jeune enfant. D. AMICI (*Il Policlinico, sez. prat.*, 8 septembre 1930) rapporte deux observations dans lesquelles le résultat obtenu fut particulièrement brillant. Le premier enfant, âgé de quatorze mois, qui présentait un état de dénutrition progressive et rebelle et ne pesait plus que 4kg,750, fut soumis à des injections d'insuline de 3 puis de 6 unités cliniques, espacées de deux à cinq jours et associées à des injections de 20 à 25 centimètres cubes de sérum glucosé ; le poids augmenta progressivement à partir des premières injections, et à la treizième, soit un mois et demi après le début du traitement, il pesait 7kg,150 ; cette augmentation de poids se poursuivit d'ailleurs après arrêt du traitement. Le second malade, âgé de quatre mois, ne pesait que 3kg,200 ; il fut soumis à la même thérapeutique, et à la douzième injection, un peu plus d'un mois après le début du traitement, il pesait 5 kilogrammes ; enfin deux mois après la fin du traitement, son poids était de 8 kilogrammes.

JEAN LEREBOULLET.

Etude expérimentale du spasme des vaisseaux coronaires.

M. GOLDENBERG et J. ROTHBERGER (*Wiener klin. Woch.*, 25 septembre 1930, p. 1197) ont provoqué, chez des chiens, des spasmes des vaisseaux coronaires en leur injectant, par voie intraveineuse, un extrait hypertenseur de lobe postérieur d'hypophyse. Ils expérimentèrent sur des animaux en état de veille, car les essais faits après administration de chloralose ne fournissent pas des résultats aussi nets. La tension artérielle, qui s'élève légèrement tout de suite après l'injection, ne tarde pas à baisser considérablement, en même temps que, sur les cœurs mis à nu, on peut observer une pâleur marquée. Sur l'électrocardiogramme, on observe les mêmes altérations qu'après ligature ou oblitération de l'artère coronaire gauche, c'est-à-dire, en dérivation II, une onde T élevée, aiguë, précoce, positive, se branchant directement de l'onde R, et ce, quel que soit le sens, positif ou négatif, de l'onde T antérieurement existante.

Après cessation du spasme vasculaire, la tension artérielle remonte ; assez souvent, l'onde T devient négative en même temps que des extrasystoles peuvent apparaître. Radiologiquement, on peut constater une notable augmentation de volume du cœur.

Les auteurs estiment que ces expériences, en mettant en évidence, dans les spasmes des coronaires, des phénomènes que l'on ne retrouve pas au cours des crises d'angine de poitrine d'effort, montrent que celles-ci ne peuvent pas être expliquées par la théorie coronarienne. C'est ce que Laubry en France, Wenckebach en Autriche, enseignent depuis longtemps, et il est intéressant de rapporter ce nouvel argument en faveur de leur conception.

M. POUMAILLOUX.

Porteurs de germes dans la coqueluche.

M. STOLZOVA-SUTORISOVA (*Bratisl. Lekarske Listy*, octobre 1930, p. 482 à 486) a observé une fillette de trois ans, chez laquelle, deux ans après une coqueluche, des cocco-bacilles de Bordet et Gengou furent mis en évidence et identifiés dans le nez et l'arrière-gorge. Les prélèvements répétés pendant sept semaines furent tous positifs. Il y aurait lieu de tenir compte de faits analogues au point de vue du danger de contagion que représentent de tels porteurs de germes, alors qu'il est d'opinion courante de considérer comme assez rapide la disparition de l'organisme des bacilles de la coqueluche. L'auteur attribue leur persistance anormale, dans le cas présent, à une formation insuffisante des anticorps.

M. POUMAILLOUX.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

SYNDROME AORTICO-GASTRIQUE CHEZ UN SYPHILITIQUE

PAR MM.

P. HARVIER et **J. CAROLI**
Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris. — Interne des hôpitaux de Paris.

L'observation que nous rapportons tire son intérêt des constatations anatomiques auxquelles elle a donné lieu. Le malade qui en fait l'objet n'a été examiné que très incomplètement du point de vue clinique, car il est entré mourant dans notre service. C'est ainsi que des deux manifestations syphilitiques qu'il présentait, seule la lésion aortique fut découverte avant la mort, la lésion gastrique ne fut reconnue qu'à l'autopsie.

***

Il s'agissait d'un homme de quarante-neuf ans que nous avons trouvé — au moment même de son hospitalisation — en proie à une dyspnée extraordinairement vive, associée à des symptômes de défaillance cardiaque dont témoignaient l'accélération et l'irrégularité du pouls, l'augmentation de volume du foie, l'œdème considérable des membres inférieurs.

L'intensité de la dyspnée et l'encombrement bronchique ne laissaient guère d'autre possibilité d'examen que la percussion. Dans ces circonstances, nous nous trouvâmes en présence d'une difficulté d'ordre séméiologique dont l'importance pratique n'échappera pas.

Recherchant l'existence d'un épanchement pleural, qui, dans ce tableau d'insuffisance cardiaque, aurait pu expliquer la gêne respiratoire, nous constations, de fait, une matité de bois de tout l'hémithorax droit *en avant*, remontant jusqu'à deux travers de doigt au-dessous de la clavicule. C'en était assez pour penser (étant donnée l'insuffisance cardiaque concomitante) à un de ces épanchements diaphragmatiques à séméiologie antérieure, d'ailleurs classiques, mais, à la vérité, très rares.

Seule, puisque ni la palpation attentive ni l'auscultation du thorax n'étaient possibles, la discordance entre la sonorité subnormale en arrière et la matité très étendue en avant nous empêcha de ponctionner une ectasie de l'aorte.

Les injections de morphine, en calmant la dyspnée, permirent bientôt de découvrir, à droite du sternum, un foyer de battements et d'expansion caractéristique.

Une radiographie montra une image vraiment extraordinaire : tout le thorax était entièrement rempli par la dilatation aortique. Il n'existait à droite et à gauche de l'ombre cardio-aortique qu'une étroite bande de parenchyme pulmonaire transparent. La radioscopie put être pratiquée pendant quelques instants. Elle fit voir en effet que cette tumeur aortique était douée de *battements* et d'*expansion*, mais qu'en réalité elle était faite de la dilatation simultanée de l'aorte ascendante et de l'aorte descendante.

Cet examen était conforme à celui qu'avait pratiqué M. Maingot, à l'hôpital Laennec, quelques mois auparavant et à propos duquel il avait conclu — une fiche conservée par le malade en faisait foi — à une dilatation « tout à fait exceptionnelle » de l'aorte thoracique dans son entier et non à une ectasie sacciforme du vaisseau.

Ajoutons que ce malade avait eu jadis un chancre syphilitique irrégulièrement traité, qu'il présentait un signe d'Argyll-Robertson et que la réaction de Bordet-Wassermann était positive dans le sang.

Le malade mourut quarante-huit heures après son admission.

A l'autopsie. nous avons trouvé la lésion de l'aorte, telle qu'elle avait été diagnostiquée.

La reproduction du dessin de l'aorte thoracique, ouverte longitudinalement, nous dispense d'une description détaillée (fig. 1).

On voit que tout le calibre de l'aorte est dilaté depuis son origine jusqu'au défilé diaphragmatique où il apparaissait étranglé par l'orifice musculaire. Dans l'abdomen, l'aorte était de diamètre et de structure normale. Il s'agit donc d'une atteinte vasculaire étendue, mais qui reste néanmoins segmentaire.

La coupe montre que la dilatation de l'aorte constitue un *anévrysme fusiforme* très étendu. Elle comporte, néanmoins, deux segments de taille inégale. Le segment juxtacardiaque est le plus volumineux : à ce niveau, la largeur du vaisseau, développée après section, est de 30 centimètres. Au niveau de l'aorte thoracique, le fuseau, moins large, ne mesure que 20 centimètres après étalement.

Ces deux portions sont réunies par une sorte d'étranglement relatif qui donne à l'ensemble de la coupe l'allure d'une *aorte ficelée.*

Toute la surface de l'endartère est marbrée de placards tomenteux de couleur jaunâtre réunis par un réseau irrégulier de travées blanchâtres lardacées, d'allure fibreuse. En aucun point, nous n'avons eu à détacher, dans cette vaste poche, de caillots adhérents.

Cette forme d'*anévrysme fusiforme total de l'aorte thoracique* nous apparaît déjà par elle-

même tout à fait exceptionnelle. Mais, outre la lésion aortique, l'autopsie nous a montré des altérations multiples de l'estomac, sur lesquelles nous désirons maintenant insister.

La syphilis de l'estomac est toujours une question à l'ordre du jour. Elle comporte une volumineuse littérature française et étrangère. Les travaux de Hayem, Bensaude et Rivet, Leven, Faroy, etc., sont, chez nous, classiques. Rappelons la discussion récente qui, à la Société de gastro-entérologie, a fourni l'occasion des intéressantes communications de Montier, Lyon, Le Noir, Libert, etc.



Dessin représentant la lésion aortique : il s'agit d'un anévrysme fusiforme de toute l'aorte thoracique (fig. 1).

Mais le débat reste ouvert, d'une part, sur la valeur des symptômes qui permettent de reconnaître la syphilis gastrique ; d'autre part, sur la fréquence avec laquelle on la rencontre en clinique.

Les difficultés de la séméiologie tiennent à ce que l'estomac semble réagir à l'infection par le tréponème sans aucun caractère spécifique, tant au point de vue fonctionnel qu'au point de vue radiologique. Le malade, porteur de lésions gastriques syphilitiques, éprouve des douleurs tardives, présente des hématémèses, des signes de sténose, correspondant à des dyskinésies, à des images diverticulaires ou à des infiltrations pariétales comparables à celles qu'on observe en dehors de toute infection spécifique.

Rien n'indique mieux les difficultés d'une description clinique autonome que les termes de « forme pseudolinitique », « pseudo-ulcéreuse » couramment employés.

On a l'impression que le rôle du clinicien, dans cette question, doit se borner surtout à rechercher, en dressant des statistiques, le rôle joué par la syphilis dans l'étiologie des diverses gastropathies.

Mais ces statistiques diffèrent considérablement suivant les auteurs ; leur résultat paraît dépendre surtout des conditions d'observation.

Les syphiligraphes qui voient des troubles dyspeptiques chez leurs malades s'amender sous l'influence du traitement spécifique considèrent les altérations syphilitiques de l'estomac comme fréquentes.

Dans les consultations de gastro-entérologie, par contre, les mêmes désordres fonctionnels apparaissent d'une telle banalité, en dehors de toute syphilis, que, lorsque celle-ci coexiste, la plupart tendent à la considérer comme une coïncidence et non comme la cause des manifestations digestives.

Du point de vue clinique, le diagnostic de syphilis gastrique reste, pour ces raisons, une affaire d'impression chez beaucoup d'auteurs, comme il est naturel quand le jugement dépend

de l'effet d'un traitement sur des manifestations fonctionnelles, dont la périodicité et la variabilité spontanées sont les caractéristiques essentielles.

(Nous mettons naturellement à part certaines observations exceptionnelles, où l'on voit sous l'influence de la thérapeutique disparaître des déformations radiologiques considérables.)

Etant données les incertitudes de la clinique, il convient, semble-t-il, de demander à l'anatomie pathologique des bases plus solides pour établir une conviction.

Malheureusement, l'examen microscopique n'a pu être fait que dans un très petit nombre de cas, et notre observation va nous montrer que les preuves histologiques de l'origine syphilitique des lésions gastriques peuvent n'avoir qu'une valeur très relative, même lorsque l'étiologie syphilitique apparaît avec un maximum de vraisemblance.

La pièce d'autopsie reproduite ci-contre (fig. 2) pourrait en effet constituer une sorte d'*image synoptique* des formes les plus communes de la syphilis gastrique, et c'est en cela même que réside le principal intérêt de notre observation, qui est réduite aux constatations anatomiques quant à la localisation digestive.

C'est moins sur la *multiplicité* des lésions qu'il convient d'insister, que sur leur *polymorphisme.* Des cas anatomiques de syphilis gastrique que nous avons relevés dans la littérature, celui-ci apparaît comme étant le plus riche à ce point de vue.

Il montre, en effet, la juxtaposition de quatre lésions différentes :

a. Une *tumeur fibreuse du pylore,* à forme de *linite* (3') ;

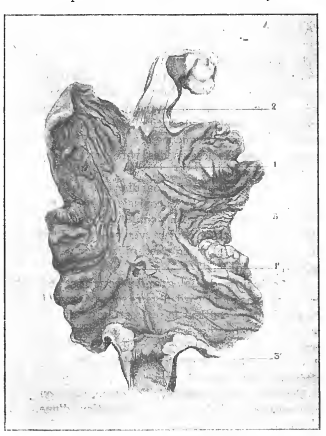
b. Un *placard de sclérose* sous-péritonéale de la région *médiogastrique,* situé sur la *grande courbure,* réalisant une ébauche de sténose médio-gastrique (3) ;

c. Deux *petits ulcères* superposés de la *petite courbure.* Le plus élevé apparaît sous l'aspect d'une cicatrice étoilée (1) ; l'inférieur revêt la forme commune de l'ulcère de Cruveilhier (1') ;

d. Une *transformation leucoplasique* de la muqueuse du *cardia* (2).

Ajoutons, au surplus, que la pièce aortique jointe à la pièce gastrique réalise un véritable *syndrome anatomique aortico-gastrique,* qui milite en faveur de la syphilis au même titre que les associations d'aortico-tabes ou d'aortico-néphrite.

A. La **lésion pylorique** est la plus étendue. Elle se présente comme un épaississement des tuniques gastriques sans altération péritonéale ni muqueuse. Son aspect rappelle celui d'une *linite localisée.* Aussi avons-nous recherché les cellules néoplasiques avec un esprit prévenu des difficultés qu'on peut rencontrer en pareil cas. Le fait que la syphilis apparait comme probable ne permet pas, en effet, d'écarter l'hypothèse d'une lésion cancéreuse. Rappelons que Faroy, étayant son opinion sur trois observations, fait jouer à la syphilis un rôle important dans la pathogénie de la linite cancéreuse.



Dessin représentant les différentes lésions gastriques : l'estomac est ouvert en suivant la grande courbure (fig. 2).

Or — de même que Caussade et Leven, dans leur récente observation publiée à la *Société médicale des hôpitaux de Paris* — nous n'avons trouvé en aucun point des cellules se rapprochant du type qu'ont décrit Bret et Paviot, Letulle, Masson, etc., et qui attestent la nature maligne de la plupart des cas de linite plastique.

Quant à l'hypertrophie scléreuse de la paroi gastrique, elle prédomine, d'une part, au niveau de la sous-muqueuse qui atteint une épaisseur vraiment considérable, et, d'autre part, dans la zone sous-péritonéale qui constitue un véritable placard dense, riche en fibres collagènes.

D'épais trousseaux fibreux sectionnent la tunique musculaire et la découpent en tronçons. Des travées scléreuses s'insinuent entre les fibres musculaires qu'elles dissocient.

Il faut noter, en outre, quelques traînées d'infiltration leucocytaire et une minime atteinte des parois des artères, consistant surtout en un épaississement de l'adventice.

Le diagnostic histologique de la lésion pylorique ne peut être que celui de sclérose hypertrophique des parois gastriques, si l'on admet que le terme de linite ne doit s'appliquer qu'à une lésion cancéreuse.

B. **Au niveau de l'ulcération** de la petite courbure, on voit la muqueuse descendre en pente rapide vers le bord de l'ulcère. Le fond est recouvert par places d'un mince enduit fibrino-leucocytique. La base de l'ulcération est scléro-cicatricielle ; elle ne montre aucune espèce d'infiltration gommeuse et les lésions des vaisseaux y sont minimes ou nulles.

C. La **leucoplasie du cardia** est en tous points comparable à la leucoplasie linguale. Par endroits, la mince couche cornée qui recouvre l'épithélium stratifié devient verruqueuse. Dans la sous-muqueuse, on note une dilatation vasculaire très marquée.

D. La **lésion de la grande courbure** est constituée par un placard fibreux sous-péritonéal. Ce bloc calleux contient la seule artère profondément atteinte que nous ayons pu trouver sur nos coupes. Rameau d'assez gros calibre, il présente des lésions de panvascularite oblitérante avec altérations des *vasa-vasornm*.

L'aspect macroscopique de l'estomac, avec son polymorphisme lésionnel et l'association d'une aortite ectasiante, semblait nous promettre des altérations gastriques plus richement dotées en caractères histologiques, auxquels on reconnaît d'ordinaire l'infection syphilitique.

Nous avons dit que seul un rameau artériel de la grande courbure présentait des signes d'inflammation sclérosante de toutes ses tuniques avec tendance à l'oblitération complète. Par ailleurs, les lésions histologiques de la petite courbure sont celles de l'ulcère simple de Cruveilhier, et, dans l'infiltration scléreuse de la région pylorique, on ne retrouve que de minces infiltrats cellulaires et des lésions banales des vaisseaux.

Ajoutons que la recherche du tréponème s'est montrée négative.

Est-ce à dire que nous devons renoncer à conclure sur la foi des examens histologiques à la nature syphilitique des lésions que nous avons rencontrées? Nous pensons plutôt que, malgré la pauvreté des caractères histologiques, en raison du polymorphisme des lésions, de la présence de la plaque de leucoplasie, de la coexistence des lésions aortiques, nous devons conclure que ces altérations de date ancienne ont perdu l'allure inflammatoire subaiguë, à laquelle se reconnaît le mieux la syphilis viscérale.

Et de fait, cette observation anatomique tombe sous le coup des critiques très sévères que des auteurs contemporains, en particulier Konjetzny dans le Traité de Henke et Lubarsch, adressent à la plupart des observations publiées sous le nom de syphilis de l'estomac. Ce dernier auteur va jusqu'à refuser toute valeur diagnostique aux infiltrations dites gommeuses (lesquelles se rencontrent, d'après lui, dans les gastrites aiguës ou subaiguës banales), ainsi qu'aux diverses altérations artérielles attribuées en général au tréponème, et qui sont courantes au cours de toutes les lésions ulcéreuses ou scléreuses de l'estomac.

Nous devons, néanmoins, faire remarquer que, si Konjetzny appuie son opinion sur une étude préalable très poussée de toutes les formes anatomiques de gastrite, il ne donne, par contre, aucun signe auquel puisse se reconnaître avec sûreté la marque syphilitique des lésions de l'estomac.

Ainsi, du point de vue du diagnostic anatomique, le chapitre de la syphilis gastrique nous apparaît comparable à celui de la syphilis pulmonaire, qui comporte des discussions de même ordre, desquelles il ressort que des inflammations broncho-alvéolaires banales peuvent réaliser des lésions du même type que l'infection spécifique.

Mais ces réserves ne signifient pas que ces deux formes de syphilis viscérales soient tout à fait exceptionnelles, sous le prétexte qu'elles sont difficiles à reconnaître avec certitude.

Nous émettons seulement cette opinion que, même lorsqu'elle est probable, comme dans notre observation, la localisation du tréponème au niveau des parois gastriques peut ne pas avoir plus de caractères spécifiques du point de vue histologique qu'elle n'en a du point de vue clinique ou radiologique.

On comprend ainsi comment le diagnostic de syphilis gastrique reste pour les cliniciens une question d'impression personnelle, dont on ne peut exiger une démonstration rigoureusement scientifique.

L'ALLERGIE DANS LA TUBERCULOSE

PAR

Auguste LUMIÈRE

A. **La réaction allergique à la fois immunisante et prédisposante.** — La théorie classique de l'allergie dans la bacillose est une énigme indéchiffrable. Plusieurs auteurs, parmi lesquels Hervouet (1), ont déjà montré combien l'explication qu'on en donne est peu compatible avec les faits, et nous ne reviendrions pas sur ce problème si nous n'avions à proposer une hypothèse explicative qui s'accorde avec les phénomènes relatifs à la réaction tuberculinique, test de cette allergie énigmatique.

Rappelons tout d'abord que von Pirket a imaginé le néologisme *allergie* pour désigner simplement la sensibilité à la tuberculine, considérée comme un signe d'infection bacillaire, mais bien, tôt ce vocable prit une signification plus ample-plus complexe, principalement quand on eut constaté l'influence immunisante résultant, dans certains cas, d'une imprégnation paucibacillaire à faible dose, laquelle s'accompagne précisément d'une réaction tuberculinique positive. La notion de l'allergie, *force bienfaisante*, parut alors s'imposer aux phtisiologues.

« Un individu, écrit Rist, qui a une cuti-réaction négative (*anergie*) est plus exposé à devenir tuberculeux qu'un individu sain qui a une cuti-réaction positive (*allergie*).

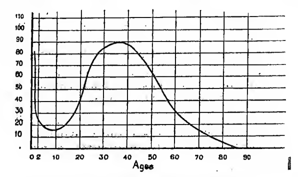
« La contamination minime, fortuite, paucibacillaire, affirme-t-il encore, protège et immunise. L'éviter n'est ni réalisable, ni souhaitable (2). »

Il convient de faire observer cependant que l'état allergique n'empêche, en aucune façon, l'évolution des lésions bacillaires, dans la bacillose confirmée, qu'il s'agisse d'infection expérimentale ou des formes de tuberculose humaines que la clinique nous révèle.

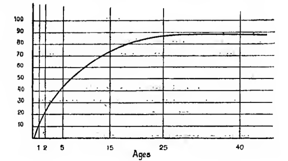
Bien au contraire, on admet, dans ces derniers cas, que l'allergie est une condition favorisante de l'évolution infectieuse, en sorte que cette réaction se trouve être à la fois prédisposante et immunisante !

C'est comme si l'on disait : tel objet est à la fois blanc et noir, chaud et froid, insipide et amer !

Les jeunes sujets venant au monde indemnes de bacillose, d'après le dogme classique, seraient contaminés après leur naissance par le germe infectant ; en fait, la mortalité par tuberculose est relativement assez élevée dans les premiers mois de la vie, mais, à partir de deux ans, cette mortalité diminue considérablement pour rester minimum et très faible pendant de longues années ; dans cette période de la vie, plus les occasions de contage se multiplient, moins l'enfant a de chance d'être victime de l'infection !



Mortalité par tuberculose pour 100 000 (fig. 1).



Pourcentage des cuti-réactions positives d'après les données de Raymond Letulle et Grisez (fig. 2).

On a expliqué cette immunité précoce par l'état allergique, une primo-infection ayant conféré un certain degré de résistance qui rend les enfants relativement réfractaires à la bacillose évolutive. La réaction à la tuberculine, témoin de cette immunité, est alors positive.

Cet état subsiste, sans grand changement, pendant une grande partie de l'adolescence puis, à la fin de celle-ci, la résistance fléchirait, pour disparaître vers vingt-cinq ans, chez les femmes, et trente cinq ans, chez les hommes, âges auxquels se manifesterait le maximum de réceptivité pour la bacillose. Or, pendant toute cette première grande période de l'existence qui s'étend de la naissance à l'âge adulte, la réaction tuberculinique n'a fait qu'augmenter de fréquence, en sorte que c'est au moment où le nombre des cas

(1) D. Hervouet, La théorie allergique devant la statistique (*Le Concours médical*, 1930, p. 461).

(2) Rist, La tuberculose, p. 196 et 287.

d'allergie est maximum que l'homme a le plus de chances de succomber à la tuberculose.

La fréquence de l'affection diminue ensuite avec l'âge, tandis que celle des cuti-réactions positives reste tout aussi élevée.

Nous constatons, en somme, que la courbe générale de la réceptivité à la bacillose, suivant les âges, représentée dans la figure 1, n'a aucun rapport avec la courbe de l'allergie, dont la figure 2 nous montre l'allure aux périodes correspondantes. L'incompatibilité des deux graphiques est complète.

Comment a-t-on expliqué que cette allergie immunisante, résultant d'une première infection, pouvait ainsi fléchir de la quinzième à la vingt-cinquième ou à la trente-cinquième année ?

On a prétendu que cette perte de l'état réfractaire était causée par les *réinfections*, mais c'est là une thèse que nous ne pouvons admettre pour les raisons suivantes :

Tout d'abord, les enfants en bas âge, laissés en contact avec leurs parents tuberculeux, ont des occasions de se réinfecter d'autant plus nombreuses que le temps de promiscuité avec l'entourage est plus prolongé.

Un enfant qui demeurera pendant les quatre ou cinq premières années de sa vie avec une mère crachant des bacilles, dans un taudis, sans aucune précaution hygiénique, est exposé à des contaminations successives dont la répétition se multipliera au fur et à mesure qu'il avancera en âge.

Or, inversement, la courbe de la mortalité subira dès la deuxième année une chute rapide et considérable. Les réinfections sont donc ici absolument inopérantes. Plus tard, elles n'ont pas plus de valeur. En effet, les conjoints de tuberculeux qui courent, à chaque instant, le risque d'être infectés, devraient subir des réinfections au plus haut degré. Or, l'étude approfondie des ménages où l'un des époux est bacillaire montre qu'il n'y a pas transmission de la maladie à l'autre... L'affection, chez les conjoints de tuberculeux, n'est pas plus fréquente que chez les célibataires.

Il en est de même des phtisiologues qui, s'ils ne sont pas de souche tuberculeuse, ne sont jamais contaminés par leurs malades : nous attendons qu'on nous cite des exemples contraires

Nul ne court de plus grands dangers de réinoculations répétées que les sujets que nous venons de citer : les enfants de parents phtisiques qui vivent dans le milieu familial, les conjoints de tuberculeux, les phtisiologues et le personnel des sanatoria. Dans aucune de ces catégories n'apparaît la moindre trace d'une influence de contages répétés. Et c'est là cependant que les réinfections devraient se produire presque fatalement.

Par contre, on voit parfois la maladie éclater tout à coup chez des descendants de tuberculeux placés dans les meilleures conditions possibles, non seulement pour éviter les réinfections, mais même pour les soustraire à tout foyer contaminateur, en raison même de leur hérédité.

Chez les uns comme chez les autres, la cuti-réaction est le plus souvent positive, qu'ils soient des hérédo-tuberculeux, avec des lésions évidentes, ou qu'ils soient nés de parents indemnes et eux-mêmes, aussi, cliniquement et radiologiquement complètement indemnes, sans jamais, à aucun moment, avoir présenté le moindre indice d'infection, si minime soit-elle.

Les raisons pour lesquelles nous constatons d'énormes variations dans la mortalité par tuberculose suivant les âges, variations représentées par la figure 1, sont donc inexplicables par la réaction allergique, aussi bien que par les réinfections qui sont inopérantes, si toutefois elles existent.

Nous nous sommes longtemps demandé pourquoi, chez certains sujets, cette allergie est un signe de protection alors que, chez d'autres, elle témoignerait d'une prédisposition.

Nous avons compris le paradoxe qui réunit dans une même réaction tuberculinique deux propriétés exactement antagonistes, le jour où nous avons remarqué que l'on confond injustement allergie avec infection.

B. **L'allergie sans infection.** — On nous dit : l'infection bénigne est révélée par la cuti-réaction, cela est parfaitement exact, mais la réciproque est entièrement fausse, c'est-à-dire que la réaction tuberculinique n'est, en aucune façon, le signe certain d'une infection bénigne.

Dans un nombre considérable de cas, elle est simplement la manifestation humorale d'un type anaphylactique spécifique quelque peu particulier.

La première preuve est que l'on crée cet état avec la plus grande facilité, au moyen de microbes morts, incapables de constituer une contamination.

Chez les sujets qui n'ont aucune hérédité tuberculeuse et qui n'ont pas été infectés aussitôt après leur naissance, cet état humoral paraît pouvoir être engendré de plusieurs façons différentes.

Si l'on considère que le bacille perd très vite sa vitalité, soit par le desséchement des crachats, soit par leur exposition à la lumière, on est en droit d'estimer que les germes non virulents sont

en immense majorité dans le milieu ambiant. Ce sont donc surtout ces microorganismes morts qui, pénétrant dans l'intimité de l'organisme, principalement par les voies digestives, peuvent constituer des antigènes capables de créer l'état allergique, comme ils le créent par inoculation expérimentale.

D'autre part, il a été reconnu que les bacilles de Koch sont tués par les sucs digestifs; par conséquent, les microbes qui subissent une telle influence sont encore incapables de contaminer.

Mais, sans faire intervenir ces sucs digestifs, l'organisme humain se défend beaucoup mieux qu'on ne le croit généralement contre l'infection par le germe vivant et virulent; à moins d'imprégnations massives, il détruit le bacille et nous en possédons de nombreux exemples.

Nous voulons parler de la guérison constante du tubercule d'inoculation accidentelle.

Et il s'agit ici, non plus d'une simple contamination, mais d'une véritable inoculation, toujours beaucoup plus certaine et beaucoup plus grave que le contage banal.

Les éminents chirurgiens Maisonneuve et Verneuil, pratiquant des autopsies de phtisiques, se blessèrent tous deux et furent atteints, au niveau de la piqûre, d'un tubercule anatomique typique dont la guérison demanda environ une année. Ni l'un ni l'autre n'étaient devenus tuberculeux trente-huit ans plus tard. Torkomian, Chauveau et d'autres encore furent victimes du même accident, sans jamais avoir présenté le moindre signe d'infection de longues années après la guérison de la lésion locale. Aussi, Barthélemy, qui a étudié la question tout particulièrement, n'a-t-il pas hésité à faire la déclaration suivante, au Congrès de la tuberculose de 1888 : « Je peux dire que je n'ai observé aucun cas de tuberculose généralisée ou viscérale consécutive au tubercule anatomique, soit abandonné à lui-même, soit traité par la méthode sanglante. »

On cite bien quelques cas fort rares dans lesquels la généralisation semblerait s'être produite — de très longues années après l'inoculation locale et sa guérison, — mais ils se rapportent invariablement à des sujets issus de tuberculeux.

Laennec mourut poitrinaire à quarante-cinq ans, vingt ans après avoir présenté un tubercule anatomique survenu à la suite d'une piqûre infectée. L'illustre clinicien avait six ans quand sa mère succomba à la phtisie. Il n'est donc pas permis de conclure que l'affection, qui l'a terrassé vingt ans après l'inoculation accidentelle, a celle-ci pour cause plutôt que l'imprégnation héréditaire.

Quoi qu'il en soit, il n'est pas douteux que la réaction tuberculinique peut souvent s'installer chez des individus qui n'ont jamais été infectés. En tout cas, si ces infectés ont, à un moment donné, présenté quelques lésions locales, ils ont détruit les germes incriminés et ne peuvent plus être considérés comme des porteurs de microbes vivants.

De toute façon, la réaction allergique est l'indice d'une certaine résistance de l'organisme à une nouvelle invasion par le bacille. C'est incontestablement une réaction d'immunisation.

C. **L'allergie chez les infectés.** — Il n'est pas contestable que les malades porteurs de lésions bacillaires latentes, discrètes ou évidentes, ceux qui hébergent, en somme, le germe vivant sous ses formes diverses et à quelque degré que ce soit, réagissent aussi presque toujours à la tuberculine.

Les sujets nés de parents tuberculeux qui peuvent être, à la naissance, imprégnés de virus filtrant ou d'agents microbiens bacillaires saprophytiques, dont la présence ne sera révélée qu'au bout d'un temps très long (une vingtaine d'années en général), alors que ces agents prendront leur forme pathogène, de même que les nourrissons vaccinés par le BCG, ou les animaux expérimentalement inoculés avec le virus filtrant, présenteront aussi une réaction positive à la tuberculine, mais qui pourra n'apparaître qu'un certain temps après l'imprégnation.

Chez tous les sujets infectés quels qu'ils soient, la maladie se manifestera par des poussées successives qui sont l'une des caractéristiques de l'affection bacillaire.

A notre sens, l'allergie n'a rien à voir avec ces poussées qui se produisent non pas par suite de la modification humorale allergisante, mais *malgré elle.*

L'allergie n'a jamais été une cause prédisposante; elle est, chez les infectés, l'un des signes de l'infection qui elle-même prédispose aux atteintes successives ultérieures du mal. C'est en confondant allergie avec infection que l'on a pu attribuer à l'état humoral qui nous occupe des propriétés d'une incompatibilité totale.

L'allergie n'est en somme et toujours qu'une sorte d'immunité de refus qui se manifeste aussi bien chez les infectés que chez les sujets dont l'organisme n'abrite aucun germe tuberculeux vivant, mais qui sont simplement anaphylactisés.

L'immunité de refus. — Dans un très beau rapport sur l'allergie, d'une remarquable richesse de documentation, présenté au Congrès de la tuberculose de Lyon en 1928, le professeur P. Cour-

mont fait ressortir les différences qu'il relève entre les phénomènes allergiques et les phénomènes anaphylactiques.

Prenant comme arguments principaux que la tuberculine ne sensibilise pas ou difficilement les sujets auxquels on l'injecte, que les symptômes de l'injection secondaire de cette tuberculine chez les allergiques n'affectent pas la forme qu'ils ont dans les chocs, que l'hyperthermie est notamment l'un des caractères de cette imprégnation qui ne se rencontre pas dans les phénomènes consécutifs à la sensibilisation par les protéines banales, cet auteur conteste la nature anaphylactique du phénomène.

Nous estimons que cette dénégation est discutable et voici pourquoi :

Tout d'abord, la tuberculine est tout autre chose que la culture de bacille de Koch, les protéines s'y trouvent modifiées par le chauffage en présence de substances étrangères et particulièrement de glycérine.

D'autre part, rappelons le grand principe de l'anaphylaxie tel que nous l'avons résumé. Quand on fait pénétrer dans le milieu intérieur d'un animal une protéine étrangère à son organisme, les liquides humoraux de cet animal acquièrent une propriété antagoniste spécifique nouvelle qui consiste à les faire réagir sur l'antigène sensibilisateur pour le précipiter.

C'est précisément ce qui a lieu dans le phénomène de Koch. Quand un sujet a reçu une première inoculation de protéines bacillaires, les bacilles pouvant être morts et non infectants, il devient impossible ensuite de faire tolérer à l'individu traité une deuxième inoculation des mêmes protéines.

C'est la réaction anaphylactique aggravée par ce fait que la précipitation qui se fait, par mélange de l'antigène avec les humeurs du sujet sensibilisé, est *inabsorbable*, les tissus refusent de l'assimiler et l'organisme tend à l'éliminer.

Les modalités des symptômes qui sont déclenchés par la floculation dépendent essentiellement de la forme et des fonctions des particules insolubles qui prennent naissance lors de l'injection seconde.

Nous avons un exemple de ces différences symptomatologiques dans les injections intravasculaires de certains colloïdes métalliques synthétiques qui provoquent tantôt de l'hyperthermie élevée, tantôt des chocs avec hypothermie. Les chocs se produisant quand il y a floculation, il est probable que la fièvre survient quand les granules de métal demeurent à l'état de dispersion dans le milieu.

Les caractères pathognomoniques de l'*anaphylaxie tuberculeuse de refus* tiennent vraisemblablement aux particularités et aux propriétés des précipitations auxquelles elle conduit. Mais le phénomène est bien de nature essentiellement anaphylactique, car les protéines de la culture jouissent d'un pouvoir antigénique par excellence, puisqu'elles font naître, chez l'individu qui les reçoit une première fois, une intolérance à nulle autre pareille pour toute nouvelle imprégnation secondaire.

Cette *immunité de refus*, que l'allergie dessine, explique parfaitement les résultats d'une expérience suggestive de F. Bezançon et Braun qui, inoculant dans la trachée d'un cobaye neuf, de un à deux milligrammes de bacilles tuberculeux humains, ont provoqué une broncho-pneumonie tuberculeuse, déterminant très rapidement une caséification massive. Ces germes, proliférant rapidement dans les alvéoles, déterminaient des lésions tout à fait comparables à celles de la pneumonie caséeuse.

Si l'expérience est répétée, non plus chez des cobayes neufs, mais chez des animaux ayant reçu, quelques semaines auparavant, une injection sous-cutanée de bacilles virulents, les lésions consécutives à la seconde insufflation intra-trachéale sont entièrement différentes, comme l'ont constaté Bezançon et Serbonnes. Le jour même de la réinjection, des phénomènes allergiques surgissent aussitôt, caractérisés par une congestion intense des capillaires alvéolaires, occasionnant une dyspnée si violente qu'elle peut parfois entraîner la mort. Les animaux qui résistent à cette première crise survivent plus longtemps que les cobayes témoins n'ayant reçu que l'injection trachéale. Les sujets réinfectés ne font plus de broncho-pneumonie caséeuse, mais de l'alvéolite catarrhale, aboutissant à de la sclérose diffuse interstitielle, avec retour de l'épithélium à l'état cubique. Les bacilles ne pullulent plus de la même manière et sont alors plus difficiles à colorer dans les alvéoles.

Ces phénomènes sont entièrement explicables par la réaction anaphylactique qui aboutit à cette immunité de refus qu'elle confère aux sujets sensibilisés.

L'immunité de refus n'est pas absolue, elle est parfois impuissante à empêcher les effets d'une inoculation secondaire massive.

Conclusions. — La conclusion des considérations que nous venons d'exposer peut se résumer ainsi : L'état allergique consiste en l'acquisition, par les liquides humoraux, d'une propriété du type anaphylactique, conférée par des produits

d'origine bacillaire. Cette propriété fait que les sujets qui sont une première fois imprégnés par de tels produits, réagissent ensuite à une seconde imprégnation, laquelle n'est plus tolérée et tend à être expulsée.

L'immunité de refus ainsi constituée existe aussi bien chez les infectés que chez les individus qui n'ont reçu que des protéines bacillaires sans germes vivants.

Si l'allergie n'est pas toujours un signe d'infection, elle est invariablement la marque d'un état anaphylactique et d'une résistance à toute nouvelle inoculation.

Le pouvoir prédisposant que l'on a attribué à tort à l'allergie provient de ce que l'on a confondu l'allergie avec l'infection. C'est l'infection elle-même qui est prédisposante à de nouvelles poussées bacillaires.

L'ALIMENTATION DES MALADES ATTEINTS DE TUBERCULOSES CHIRURGICALES

PAR

le Dr Théodore GAROPHALIDES
Chirurgien orthopédiste,
Ex-directeur de l'hôpital maritime de Voula-sur-Mer (Grèce),
Assistant étranger à la Clinique chirurgicale infantile et orthopédique de Paris.

Dans un travail couronné par la Société de médecine d'Athènes (*L'héliothérapie dans les tuberculoses chirurgicales*, Athènes, 1930), nous avons eu l'occasion d'exposer les résultats obtenus dans l'hôpital maritime de la Croix-Rouge hellénique de Voula-sur-Mer pendant la période que nous fûmes directeur de cet établissement.

Dans ce travail, à part la question de l'héliothérapie, nous avons envisagé la façon dont nous avons alimenté nos malades.

C'est à notre confrère, le Dr Xanthopoulides, secrétaire général de la Croix-Rouge hellénique, que nous devons l'idée de traiter dans un travail spécial tout ce qui concerne l'alimentation des malades atteints de tuberculoses chirurgicales.

De tout ce que nous avons pu consulter dans la littérature médicale, nous avons remarqué qu'une pareille question n'a pas encore été publiée. C'est pourquoi nous nous proposons de donner un résumé aussi bref que possible de notre livre que nous comptons mettre à jour une fois retourné chez nous.

Les substances constitutives des divers aliments.

Les éléments constitutifs des aliments peuvent être classés dans cinq grandes catégories chimiques.

1° Les hydrates de carbone ;
2° Les matières grasses ;
3° Les substances azotées ou protéines ;
4° Les vitamines ;
5° Les sels minéraux.

Parmi elles, les trois premières sont des substances organiques, les vitamines ne sont pas encore déterminées chimiquement, et les sels minéraux des substances inorganiques.

Les hydrates de carbone contiennent du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène et réalisent de cette façon le combustible le plus efficace pour l'alimentation du travail musculaire.

Les graisses sont composées, comme les hydrates de carbone, de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, Mais l'extrême richesse en carbone (76,5 p. 100) double leur production en calories, les rendant l'aliment essentiel pour la conservation de la chaleur animale.

Enfin les substances azotées ou protéines se composent de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote, mais elles renferment en plus du soufre, de l'iode, du phosphore et du fer.

A première vue, les protéines semblent réunir la totalité des éléments substantiels. Mais Newburch et Clarkson ont démontré que les régimes trop riches en protéines produisent sur les lapins des lésions athéromateuses de l'aorte et des artères, hypertrophie des reins et atrophie et dégénérescence de l'épithélium tubulaire.

Les hydrates de carbone, les graisses et les protéines se trouvent dans les diverses sortes d'aliments, comme nous avons déjà dit ; mais la qualité de certains aliments et leur préparation jouent un rôle principal sur le rendement, de sorte que nous croyons utile de faire une étude à part pour chacun de ces aliments.

Parmi les végétaux : *a.* Les **graisses** sont riches en sels minéraux, « en vitamines de reproduction, d'utilisation cellulaire, d'utilisation nutritive et d'équilibre nerveux, mais pauvres en certains ions minéraux et en vitamines de fixation calcique et de développement » (Lecoq).

b. Les tissus huileux de réserve (graines oléagineuses) et les tissus de réserve amylacée (céréales, légumineuses) sont de bons producteurs de calories. Mais l'enveloppe dont ils sont munis, souvent reste inattaquable dans le tube digestif et empêche que toutes ces substances soient utili

sées par l'organisme. En se basant sur cette notion, on a proposé justement de les piler avant leur préparation (Lecoq).

c. Les tubercules alimentaires présentent les mêmes défauts diététiques. Les vitamines se trouvent seulement sous l'écorce, et c'est pourquoi on recommande de peler les pommes de terre une fois cuites, car autrement elles perdent leur valeur. Les racines comestibles ont des caractères semblables à ceux des tubercules.

d. Les fruits sucrés sont riches en vitamines antiscorbutiques, en sels minéraux, mais pauvres en protéines et vitamines liposolubles (Voy. plus loin).

Gley a démontré que les fruits sucrés exercent une action bienfaisante sur l'intestin et les reins.

e. Les feuilles enfin semblent être les substances les plus utiles, parce qu'elles contiennent du calcium, du sodium, du chlore, des vitamines et des protéines. Mais Lecoq dit que « leur seul inconvénient est de renfermer une forte proportion d'eau qui dilue d'autant toutes ces qualités ; ce sont aussi, de ce fait, de pauvres sources énergétiques ». En outre, Hess et Hunger ont démontré que la vitamine antiscorbutique qui existe dans les feuilles ne résiste pas à la cuisson prolongée, sauf en milieu citrique. C'est pourquoi on conseille de manger les feuilles crues.

La viande a des caractères diététiques presque pareils à ceux des graines, elle est composée de fibres contractiles dans lesquelles existent des graisses et du glycogène. Les organes glandulaires sont très riches en vitamines, en protéines et en sels minéraux. Les organes nobles contiennent les mêmes eléments, mais la quantité des vitamines liposolubles est insuffisante (Osborne et Mendel). La viande est entièrement dépourvue d'hydrates de carbone et au contraire très riche en graisses.

Les œufs contiennent tous les éléments nécessaires pour l'alimentation des nouveau-nés ; mais ils sont, comme la viande, presque privés d'hydrates de carbone et offrent l'inconvénient, quand ils sont employés seuls, de favoriser le développement de bactéries putréfiantes dans l'intestin. Riches en vitamines de croissance et de fixation calcique, ils paraissent complètement dépourvus de vitamine antiscorbutique (Lecoq).

Le lait est l'aliment spécifique par excellence du jeune enfant. Il renferme, pour le nourrisson auquel il est destiné, tous les éléments nécessaires dans les proportions les meilleures ; toutefois, il ne saurait être recommandé sans danger, comme aliment unique. Son insuffisance en fer est bien connue. Pris comme boisson, il est la cause fréquente de troubles digestifs : pour l'adulte, le lait, comme l'œuf, doit être surtout envisagé comme aliment de complément ; l'un et l'autre, en particulier, gagnent à entrer dans la préparation de soufflés, d'entremets ou de potages, associés aux farineux et sous forme très divisée (Lecoq).

Enfin, dans ce chapitre, nous classons les vitamines, bien connues en ce qui concerne leur action physiologique, mais incomplètement déterminées au point de vue chimique. Leur absence ou leur carence produit des troubles de la nutrition et un certain nombre de maladies connues sous les noms de béri-béri, scorbut, xérophtalmie, pellagre, rachitisme, etc. Nous adoptons la classification de M. Lecoq, étant donné que toutes les autres que nous avons pu trouver dans la littérature sont plus ou moins confuses.

Nous citons ci-contre un tableau concernant les divers aliments et leur contenance en vitamines, et si les chiffres ne sont pas très exacts, cependant nous croyons qu'ils présentent une certaine utilité pratique (tableau I).

Les vitamines, découvertes par le docteur hollandais Ejkmann en 1897 et dont la dénomination est due au Dr Funk, forment deux groupes : les vitamines hydrosolubles ou vitamines proprement dites, et les vitamines liposolubles ou vitastérines.

Eau et sels minéraux plastiques.

En outre, il existe encore dans les aliments des substances inorganiques indispensables à la bonne conservation de l'organisme et pour lesquels nous parlerons en peu de mots.

L'eau est un élément principal de l'organisme. Randoin et Simonnet disent que le pigeon maintenu à la diète hydrique meurt en douze jours environ ; cet animal succombe en moins de quatre jours quand il est en jeûne complet sans eau. Les sels minéraux sont répartis dans les divers aliments en plus ou moins grande quantité. Parmi ceux-ci le calcium, le phosphore, le chlore et le sodium sont rares dans les aliments et se trouvent seulement dans les feuilles qui peuvent compenser la faible minéralisation des autres aliments.

Les graines, les racines, les tubercules, la chair musculaire et les organes glandulaires n'en contiennent presque pas (Mc. Collum, Simonnet et Parksons). Cette rareté fait la valeur pour l'organisme de ces eléments et en particulier du calcium, qui est employé par le corps humain en plus grande quantité que tout autre sel. Presque la totalité du calcium (98 p. 100) est utilisée par le squelette. On trouve cet élément, mais malheureu-

	VITAMINES	Viandes.	Glandes (foie, etc.).	Organes nobles.	Poissons.	Œufs (jaune).	Lait.	Beurre.	Huile.	Huile de foie de morue.	Vin.	Blé.	Avoine.	Orge.	Maïs.	Riz.	Haricots.	Lentilles	Pois.	Pois chiches.	Noix.	Noisettes.	Amandes.	Châtaignes.	Pêches.	Pommes.	Poires.	Raisins.	Prunes.	Bananes.	Oranges.	Mandarines.	Citrons.	Pommes de terre.	Potiron.	Oignons.	Betteraves.	Tomates.	Radis.	Épinards.	Choux.	Artichaux.	Carottes.	Haricots verts.	Laitues.	Concombres.	Trèfle.	OBSERVATIONS
VITAMINES proprement dites.	Vitamine antineuritique (B), Funk, 1911.	2	2	2	1	3	2	2			3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	1			2	2	2	1	2					2					Les graines ou le riz décortiqués sont entièrement dépourvus de cette vitamine.
	Vitamine utilisation nutritive (H?), Lecoq et Randoin, 1926.		3	3		3	3									2	2	2	2	2	2	2	2	2		3	3	3			3		3			3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			Cette vitamine est employée dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
	Vitamine antipellagreuse (G), Goldberger et Tanner, 1925.	3	3			2	2	2				3																										2					2					Elle se trouve aussi dans les levures et les extraits de levures et dans les viandes fraîches.
	Vitamines de micro-organisme ou croissance et d'utilisation cellulaire (Δ), Funck, et Dubin, 1921.	2	2	2			2					2	3	3	2		3									3								3		3		3	3		3		3			3		Les radicelles du malt sont l'une des meilleures sources.
	Vitamine antiscorbutique (C), Holst et Frœlich 1907.	1	2			1	2		1																	1	1	2		2	3	3	3	2		2		3	3		3		2		3	1		Les huîtres ont une action curative sur le scorbut incontestable.
VITASTÉRINES	Vitastérine antixérophtalmique (A), Osborne et Mendel, 1912.			3		2		2		3		1	1	1	1	1					2	2	2	2		1	1	1	3	1	1	1			1					3	3		2		3		3	Les rayons ultra-violets augmentent cette vitamine sur les végétaux.
	Vitastérine antirachitique (E), M. Collum, Shipley, Park, Simmonds, 1921.					3	1			3																					1	1	1					1	1		1	1	1	1	1		2	Aussi les rayons ultra-violets augmentent cette vitamine.
	Vitastérine antistérilité (F) ou vitamine de reproduction, Evans et Bishop, 1922.	2	1	1		2			2	?		2	2	2	2	2									2	1	1	1	1	1	1	1									2				2			L'activité de l'huile de foie de morue est discutée, mais l'activité des autres huiles (coton, blé, palme) est démontrée.

La richesse en vitamines de divers aliments correspond à l'ascendance des chiffres.

sement en petite quantité, dans les noisettes, amandes, fromage de gruyère, haricots secs, chou-fleur, lait de vache, œuf de poule, lentilles, et encore dans les noix, pois, germe de blé, avoine (farine), seigle, dattes, épinards, carottes et navets.

Le phosphore existe en abondance dans le squelette dans la proportion de 68 à 75 p. 100 de la quantité totale. On le trouve dans les aliments en grandes quantités (par exemple les haricots secs, pois, dattes, noisettes, chocolat, blé, avoine, lentilles, châtaignes, amandes, bananes, pêches, poires, ainsi que dans la viande, les œufs (jaunes) et le fromage.)

Hess, Hunger, Pappenheimer, Cann et Zuncer ont étudié la carence du phosphore, et disent que le rachitisme apparaît chez les jeunes rats, dès que la proportion des phosphates des régimes tombe au-dessous de 125 milligrammes pour 100 grammes. La valeur des vitamines est démontrée de plusieurs manières et par de nombreux savants. La production d'ostéoporose, l'arrêt du développement de l'animal, le rachitisme expérimental sont dus à la carence en vitamines.

On dit, en outre, que « les troubles des échanges nutritifs qu'on observe chez les tuberculeux, troubles à la fois digestifs et métaboliques, aboutiraient à une réduction de l'assimilation et à une véritable asphyxie interne très comparable à celle qu'on observe au cours de l'évolution de la polynévrite des pigeons due à l'avitaminose (Lecoq). Et pour cela, le même auteur croit que la bacillose se complique d'une dysvitaminose ou d'une impuissance de l'organisme à utiliser les vitamines apportées par les régimes. Renon, d'autre part, émit l'idée que « la fréquence de la tuberculose est en rapport avec l'emploi trop fréquent des farines blanches dépouillées de toutes particules de son ».

Quoi qu'il en soit, les bons résultats obtenus dans la tuberculose par les divers auteurs par la vitaminothérapie, parmi lesquels les uns connaissaient leur action tandis que les autres ne la connaissaient point, plaident pour l'action des vitamines.

Dernièrement, on a parlé du traitement du Dr Finicoff (Delbet, Aimes). Il s'agit d'une méthode chimiothérapique sur les moyens de défense générale de l'organisme par des injections intramusculaires d'huile iodée, associées à *des sels de calcium* absorbés par la voie buccale. L'auteur ajoute une nourriture abondante riche en albumine, matières grasses, et vitamines, sans oublier de recommander l'huile de foie de morue en très grande quantité. Les résultats obtenus par cette méthode semblent être intéressants. Aimes dit que « c'est la méthode que nous utilisons le plus volontiers actuellement, parce qu'elle nous a donné les résultats les meilleurs, les plus rapides, avec des guérisons stables ».

Il est vrai que l'organisme neutralise les acides gras en empruntant le calcium à l'alimentation, mais si celle-ci est insuffisante, c'est le calcium du squelette qui intervient. Or, la décalcification est une réaction de défense ; mais la réaction d'un organisme faible qui use ses réserves, tandis qu'un organisme bien adapté traduit sa résistance par une hypercalcification.

En partant de ce principe, M. Finicoff donne le calcium par la voie buccale.

Mais nous savons que les malades qui sont atteints de tuberculoses chirurgicales et qui sont en général soumis à un décubitus prolongé supportent mal les médicaments, qui sont souvent la cause de lésions rénales, hépatiques et de calculs vésicaux.

C'est pour cela que nous conseillons à nos malades, au lieu de médicaments calciques, la nourriture qui contient du calcium et du phosphore (ainsi que des vitamines), et surtout à l'époque où l'organisme nécessite ces éléments (c'est à dire au deuxième stade de l'évolution de la maladie).

Il est connu que dans une arthrite tuberculeuse il y a en général trois stades d'évolution :

1° Le stade de destruction (au commencement, du cartilage, et après, de l'os lui-même) ;

2° Le stade de reconstitution ;

3° Le stade de la guérison (le plus souvent par l'ankylose).

La nourriture qui contient des vitamines en abondance et les aliments riches en calcium et phosphore doivent être donnés aux malades dès le début de la maladie. Mais en particulier il faut recommander les aliments calciques durant le deuxième stade d'évolution de la maladie, et comme ces éléments n'existent pas malheureusement en grande quantité dans les divers aliments, nous pouvons demander le secours de temps à autre aux produits pharmaceutiques (ergostérol, stérozyl, etc.).

Rollier (de Leysin), dont l'opinion pèse, grâce aux résultats qu'il a obtenus dans ses nombreuses cliniques, donne à ses malades beaucoup de légumes, des végétaux et des fruits. Il conseille aussi un peu de laitage, un peu de farineux et très peu de viande.

Dans sa dernière lettre, M. Rollier m'a écrit que dans certaines cliniques où le régime est exclusivement végétarien les malades s'en trouvent très bien.

Seulement pour les cas de lupus il préconise

le régime déchloruré selon Herrmannsdorfer.

Nous avons suivi à l'hôpital maritime de Voula-sur-Mer une alimentation semblable.

Le menu, par exemple, d'un sujet dont la maladie se trouve au premier stade d'évolution doit comprendre des substances calorifiques, des vitamines d'utilisation nutritive et albuminoïdes (viande, œufs, laitages, fruits secs, légumes, etc.). Durant le deuxième stade de la maladie où l'organisme a besoin de sels minéraux pour substituer la destruction calcique, on doit donner surtout des substances calciques et des vitamines antirachitiques, c'est-à-dire fromage, œufs (jaune), noisettes, amandes, haricots secs, et, comme médicament, l'huile de foie de morue (ergostérol, etc.).

Enfin, pendant le troisième stade, nous devons nous abstenir des médicaments et donner seulement des substances riches en vitamines et en particulier la vitamine de la croissance (pomme de terre, oignons, tomates, épinards, haricots, etc.).

Tout cela proportionnellement à l'âge du malade. Ayons soin d'employer le lait et les œufs comme aliment de complément, comme nous l'avons déjà dit.

Voilà par exemple le menu d'un jour en général :

7 heures du matin. — Lait au chocolat.

Midi. — Potages, légumes, pommes de terre, un peu de viande et fruits.

5 heures de l'après midi. — Fruits secs (raisins de Corinthe).

Dîner. — Consommé, légumes, poissons, salade.

Nous avons donné la viande trois fois par semaine et le poisson deux fois. Si le menu était sans viande, nous l'additionnions d'œufs et de végétaux. Nous nous sommes abstenus de viande très grasse, ainsi que des conserves.

Notre manière de voir la diète en ce qui concerne les malades atteints de tuberculoses chirurgicales nous a donné pleine satisfaction pour un grand nombre de malades. Nous sommes persuadé qu'une bonne alimentation bien suivie et associée à la cure de soleil (lequel abonde dans notre pays) peuvent guérir à elles seules un grand nombre de ces malades.

Bibliographie — NEWBURCH et CLARKSON, *Arch. of intern. medic.*, 1923, p. 860.

GLEY, *Bullet. Soc. hyg. aliment.*, 1917, p. 40.

HESS et HUNGER, *Journ. of biol. chem.*, 1919, p. 293.

OSBORNE et MENDEL, *Journ. of biol. chem.*, 1918, p. 17.

AIMES, Les nouveaux traitements des tuberculoses chirurgicales, Maloine, édit., 1929.

P. DELBET, *Académie de médecine*, 1925.

RANDOIN et SIMONNET, Le problème de l'alimentation, Paris, 1927.

MC COLLUM, SIMMONDS et PARKSONS, *Journal of biol. chem.*, 1921.

PAPPENHEIMER, CANN, ZUCKER, *Journ. exp. med.* 1922.

LECOQ, Les aliments et la vie, Paris, 1929, Vigot frères.

LECOQ, *Bull. de pharmac.*, 1924.

RENON, *Bullet. génér. de thérap.*, 1914, p. 91.

FINICOFF, *Revue de chirurgie*, 1927.

GAROPHALIDES, L'héliothérapie sur les tuberculoses chirurgicales (Andritsakis et Cie, Athènes, 1930).

OSBORNE et MENDEL, *Journal of biol. chem.*, 1912, p. 81.

EVANS et BISHOP, *Journ. of. metabol. research.*, 1923.

FUNK, *Journ of physiol.*, 1911-1912, p. 395.

RADIODERMITE ULCÉREUSE DE LA RÉGION BALANO-PRÉPUTIALE GUÉRIE EN UNE SÉANCE PAR LA DIATHERMO-COAGULATION

PAR

le Dr H. BORDIER

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon.

Le malade, âgé de trente et un ans, présentait quand je l'ai examiné, cinq ou six ulcérations de formes variées, les unes arrondies, les autres allongées, à la base du gland, dans le sillon balano-préputial et sur le prépuce; elles siégeaient surtout sur la région dorsale de la verge; il existait, en outre, un fort degré de balanite avec œdème du prépuce.

Ces ulcérations étaient consécutives à des applications de rayons X faites dans le but de guérir des condylomes (crêtes de coq) survenus sur le gland et la face interne du prépuce.

C'est en 1923 que le malade vit ces végétations se développer sur le gland : comme ces condylomes résistaient aux traitements topiques (1), un radiographe de Lisbonne le traita par les rayons X. Les dates et les doses sont indiquées dans le tableau suivant qui m'a été remis par le médecin traitant :

Étincelle équivalente : 21 centimètres; filtre 5 millimètres d'aluminium; anticathode-peau 16 centimètres.

Le	8	février	1923,	1/3	dose	érythème	face	postérieure.
—	8	—	—	1/3	—		—	dorsale.
—	2	mars	—	3/5	—	—	—	—
—	7	—	—	3/5	—	—	—	—
—	10	avril	—	2/3	—	—	—	—
—	24	—	—	4/5	—	—	—	—
—	25	mai	—	4/5	—	—	—	—
—	14	juin	—	4/5	—	—	—	—

(1) Voy. la technique du traitement diathermique des condylomes dans mon traité « Diathermie et Diathermothérapie », 6e édition, p. 224.

Si l'on additionne les différentes doses appliquées en quatre mois, on trouve un total égal à cinq fois la dose-érythème, soit environ 25 unités H. On comprend, quoique l'on n'ait pas observé, au dire du radiographe, d'érythème au cours du traitement, qu'il se soit formé des lésions de radiodermite tardives.

A la fin de 1923, le malade est allé consulter le docteur S... de Lisbonne, qui reconnut qu'il s'agissait d'une radiodermite lardacée occupant le gland et le prépuce ; cette radiodermite fit lentement des progrès depuis cette époque pour aboutir à l'état actuel.

Pendant l'été de 1925, une première ulcération apparut, qui fut soignée par l'air chaud. En mai 1926, on fit des séances de rayons ultra-violets sur une des ulcérations.

En novembre 1926, il se fit une nouvelle ulcération sur la demi-circonférence du sillon balano-préputial : on appliqua pendant longtemps de l'air chaud et de la pommade de Reclus. Cette ulcération finit par se cicatriser trois mois après.

Pendant les années 1927, 1928 et 1929, la radiodermite parut plus silencieuse, les ulcérations se rouvraient, puis se fermaient.

Mais depuis le mois d'août 1930, de nouvelles ulcérations se formèrent sur les tissus atteints de radiodermite et furent rebelles aux anciens traitements, occasionnant au malade d'horribles souffrances nuit et jour, au niveau des ulcérations qui n'avaient aucune tendance à se cicatriser.

Au milieu du mois de janvier 1931, le malade m'est adressé par son médecin le docteur S... avec l'observation de son cas ; il est accompagné de deux médecins de Lisbonne qui désirent assister au traitement diathermique. En présence des ulcérations douloureuses que porte ce malheureux jeune homme, je décide de pratiquer la coagulation diathermique après anesthésie régionale. Celle-ci est faite très correctement avec l'assistance du Dr Fouassier, le 15 janvier : dix minutes après l'infiltration du liquide anesthésiant, la butelline, je procède à l'électro-dessiccation des différentes ulcérations. Le malade ne sent absolument rien.

Je me suis servi pour cette opération du manche si commode de Lépine à intensité réglable et des électrodes à boule et à pointe de la Verrerie scientifique (1).

Un pansement est ensuite appliqué sur les lésions coagulées ; il consiste en onctions à l'opodermyl maintenues par de la gaze, en ayant soin de ne pas gêner les mictions.

Le lendemain, le malade déclare *qu'il n'a plus souffert* et qu'il a bien reposé. Depuis ce moment, les douleurs ne se sont plus reproduites. Voici la lettre que son médecin m'a écrite le 20 février : « Comme je vous l'avais promis, je vous écris aujourd'hui, 20 février, pour vous dire que les ulcérations de notre malade sont complètement cicatrisées : la dernière ulcération s'est fermée le 15 février, un mois après votre opération. La balanite a presque complètement disparu dans les endroits où vous avez fait l'application. Le malade est très satisfait des résultats de votre traitement et il me charge de vous remercier de tout son cœur. »

(1) Voy. la technique de l'électro-dessiccation dans mon Traité de diathermie, 6e édition, p. 190.

LE TRAITEMENT CHRONIQUE, INTERMITTENT ET RÉGULIER DE LA SYPHILIS DOIT RESTER LA BASE, NON SEULEMENT DE LA THÉRAPEUTIQUE, MAIS AUSSI DE LA PROPHYLAXIE DE CETTE MALADIE

PAR MM.

les professeurs **J. NICOLAS** et **J. GATÉ** (de Lyon).

La prophylaxie antivénérienne est entrée depuis la guerre dans une voie nouvelle. A côté de la lutte ou tout au moins de la surveillance s'adressant à la prostitution, on a compris que le dépistage précoce et le traitement systématique des maladies vénériennes, de la syphilis tout particulièrement, constituaient à la fois la meilleure garantie pour l'avenir des malades et, par la stérilisation des accidents contagieux, le moyen de protection le plus sûr pour la société. Cette conception du problème était évidemment la seule vraiment rationnelle ; sa mise en pratique a montré par les résultats obtenus son bien fondé.

Il n'est pas dans notre intention de rappeler ici ce qu'a fait, sous l'impulsion de M. Justin Godart, le service général de prophylaxie des maladies vénériennes du ministère de l'Hygiène. Qu'il nous suffise de rappeler que le Dr Faivre d'abord, le Dr Cavaillon ensuite, successivement placés à la tête de cet organisme central, ont, avec la collaboration des dermato-syphiligraphes, peuplé le territoire de consultations, de dispensaires antivénériens, où les malades, quels qu'ils soient, sont assurés de trouver un diagnostic autorisé et un traitement convenable.

Cet armement antivénérien, suivant la formule consacrée et adoptée par M. Cavaillon dans son livre (*l'Armement antivénérien en France*) constitue la pierre angulaire de la prophylaxie antivénérienne. Mais encore faut-il, pour que cette dernière soit vraiment efficace, que deux conditions soient parfaitement remplies.

La première de ces conditions, c'est que tous les vénériens comprennent que leur intérêt personnel immédiat et aussi l'intérêt sacré de leur famille et de la société leur commandent au même titre de se présenter à des dispensaires au moindre signe suspect. Ceci est l'affaire d'une

propagande antivénérienne bien comprise, et les efforts faits dans ce sens par le service de propagande du ministère de la Santé publique, sous la direction de M. Lucien Viborel, par la Ligue nationale française contre le péril vénerien, par la Société de prophylaxie sanitaire et morale, etc., sont en train de porter leurs fruits.

La deuxième de ces conditions, c'est qu'on s'entende, en ce qui concerne la syphilis, sur la façon dont doit être conduite la thérapeutique. Nous ne pouvons et ne voulons envisager ici en détail cette question, qui, du reste, est du domaine de la discussion scientifique. Il importe cependant que les praticiens soient éclairés sur le danger de certaines illusions, et il n'importe pas moins que les malades sachent ce qu'ils peuvent demander à la thérapeutique.

On a dit et répété il y a quelques années que la syphilis était facilement et définitivement curable. En soutenant cette formule, les médecins et les hygiénistes, qui la prenaient à leur compte, avaient la double excuse de la croire vraie et de penser faire œuvre prophylactique utile en promettant aux malades assidus et dociles une guérison rapide et définitive. Le malheur, c'est que le temps s'est chargé de démontrer que l'on avait eu dans l'action de la thérapeutique une foi trop absolue. Ceci ne veut pas dire que la syphilis n'est jamais curable. Nous croyons pour notre part qu'elle peut l'être, quand elle est prise à son extrême début, quelques jours après l'apparition du chancre, avant toute réaction sérologique, et peut-être aussi dans des syphilis prises plus tardivement. Mais ceci reste l'exception. Dans tous les autres cas, qui d'ailleurs constituent, à l'heure actuelle du moins, la majorité, la plupart des syphiligraphes sont d'accord pour reconnaître qu'on ne possède aujourd'hui aucun critère absolu de guérison de la syphilis, ni clinique, ni sérologique.

On pourra nous reprocher d'oser écrire cette affirmation, qui risque de paraître décevante et de décourager les malades. Nous n'acceptons pas ce reproche, persuadés que nous sommes qu'il est dangereux de promettre à des malades plus qu'on ne peut leur donner et qu'il est infiniment plus sage d'exposer aux intéressés la situation telle qu'elle est. Au demeurant, celle-ci reste très acceptable, car, si dans la majorité des cas la guérison absolue, définitive de la syphilis reste discutable, les malades peuvent être assurés d'une guérison pratique, c'est-à-dire de la protection certaine contre tout accident, contre toute manifestation syphilitique pour le présent et pour l'avenir, à la condition qu'ils veuillent bien accepter un traitement correct, c'est-à-dire très longtemps, pour ne pas dire indéfiniment prolongé.

Nous ne voulons pas allonger cet article par des exemples. Qu'il nous soit permis cependant de rappeler le cas récemment observé par nous d'un syphilitique qui, après un an de traitement énergique, fut par la suite tenu éloigné de toute thérapeutique et reçut l'assurance d'une guérison complète, parce qu'il avait et qu'il gardait une réaction de Wassermann négative, et qui vint nous consulter récemment pour une véritable explosion d'accidents cutanés et muqueux hautement contagieux. Considérée simplement sous l'angle de la prophylaxie, cette observation se passe de commentaires.

En résumé, nous croyons que, dans l'état actuel de nos connaissances, la syphilis présérologique et quelques autres cas exceptionnels que rien ne permet de distinguer mis à part, il importe non seulement pour les malades eux-mêmes, mais aussi pour leurs conjoints, pour leurs enfants, pour la société tout entière, que les syphilitiques soient instruits de l'utilité, de la nécessité absolue, s'ils veulent se protéger et ne pas nuire à leur famille et à leurs semblables, de suivre pendant quatre ou cinq années un traitement énergique, et dans l'avenir pendant très longtemps, pour ne pas dire toujours, un traitement de garantie, qu'il appartiendra au médecin traitant d'instituer suivant telle modalité convenable, mais qui de toute façon ne devra pas être négligé.

Nous ne croyons pas, encore une fois, que cet avertissement nécessaire doive désespérer ou du moins décourager les malades, puisqu'aux conditions que nous avons formulées on peut leur promettre sûrement une parfaite tranquillité ; il sera en tout cas bien moins nuisible à la cause que nous défendons tous qu'une déception, susceptible de détruire la croyance légitime et nécessaire dans la valeur protectrice indéniable de la thérapeutique.

Ainsi que l'exprime le titre de cet article, nous croyons donc fermement que, à côte du dépistage précoce, le traitement chronique, intermittent et régulier de la syphilis reste la base non seulement de la thérapeutique, mais aussi de la prophylaxie de ce fléau social.

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'urographie intraveineuse.

Après avoir rappelé comment il a été amené, avec Lichtenberg, à employer pour opacifier l'arbre urinaire l'urosélectan découvert par Binz, M. SWICK (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 8 novembre 1930) expose les caractères chimiques de ce corps et montre en particulier son absence complète de toxicité ; on peut le retrouver facilement dans l'urine en le précipitant par un acide minéral dilué ; en pesant après dissiccation le précipité ainsi obtenu et en répétant cette analyse toutes les deux heures, on peut se rendre compte de l'état de la fonction rénale ; le poids du précipité est en effet pratiquement proportionnel à la quantité d'iode éliminée, et cette recherche quantitative est beaucoup plus simple que le dosage de l'iode ; normalement, 85 à 95 p. 100 de l'iode sont éliminés pendant les huit ou douze heures qui suivent l'injection, 45 à 65 p. 100 pendant les deux premières heures et 20 à 33 p. 100 pendant les deux heures qui suivent ; en cas d'insuffisance rénale, cette excrétion est ralentie et prolongée. L'état de la fonction rénale est d'ailleurs fort importante au point de vue de la visibilité du rein et des uretères ; en cas d'excrétion insuffisante, cette visibilité est insuffisante, à moins qu'un obstacle ne permette à l'urosélectan de se concentrer ; on doit toujours avoir à l'esprit l'importance de ce facteur excrétoire quand il s'agit d'interpréter une radiographie prise avec cette méthode. On devra cependant, avant d'employer l'urographie, s'assurer de l'état fonctionnel du rein par d'autres méthodes (dosage d'urée, phénolsulfonephtaléine) ; l'urémie, même latente, est en effet une contre-indication à l'emploi de l'urosélectan. L'auteur précise ensuite la technique de l'épreuve et les doses à employer chez l'adulte et chez l'enfant. Pendant l'injection, on observe habituellement une soif transitoire avec sensation de chaleur ; en dehors des nausées et des vomissements, d'ailleurs exceptionnels, l'auteur n'a observé aucun accident d'ordre général ; les accidents au point d'injection se résument à quelques phenomènes douloureux en cas d'injection périveineuse. Quant aux indications de l'urographie

intraveineuse, ce sont les contre-indications de la pyélographie rétrograde.

A cette communication fait suite une communication de L. JACHES qui précise à nouveau la technique et les indications de la méthode et, comme l'auteur précédent, appuie ses dires de très belles radiographies.

Suit une discussion où, entre autres, L. LICHWITZ (d'Altona) et A. BINZ (de Berlin) ont pris la parole pour montrer la genèse de la découverte de l'urosélectan et de son application à l'urographie par Binz et Swick et apporter quelques précisions sur la nature de ce composé nouveau.

JEAN LEREBOULLET.

Sur la diffusion du virus vaccinal au système nerveux central après inoculation cutanée.

Des expériences pratiquées chez le lapin ont montré à L. CATTANEO (*Riforma medica*, 26 mai 1930) que certains types de virus vaccinal (neurovaccins) qui ont la propriété de se fixer sur les tissus d'origine mésodermique et qui diffusent facilement dans le sang circulant, inoculés à un lapin par voie cutanée, peuvent être mis en évidence dans le système nerveux à l'acmé de l'infection, à condition de pratiquer la recherche par la méthode d'enrichissement d'Ohtawara. Par contre, en inoculant par la même voie les dermovaccins habituellement employés, qui n'ont pas la propriété de se fixer sur le tissu mésodermique et n'ont pas tendance à diffuser dans le sang circulant, on ne peut les retrouver dans le système nerveux même par la méthode d'Ohtawara. De ces expériences, l'auteur conclut que ces derniers vaccins ne peuvent ni directement ni indirectement, être à l'origine d'accidents nerveux.

JEAN LEREBOULLET.

Sur un cas de pseudoleucémie.

A. FERRATA et A. FIESCHI (*Riforma medica*, 24 février 1930) rapportent le cas d'un malade qui présentait une augmentation de volume de tous ses ganglions lymphatiques, sans aucune autre manifestation clinique. L'examen de tous les organes hématopoïétiques, et notamment une biopsie des ganglions du cou et de la moelle osseuse sternale et une ponction de la rate, montra qu'il s'agissait d'une affection systématisée, à type d'hyperplasie lymphadénique, donc d'une forme fruste de leucémie lymphoïde. L'épreuve de l'enrichissement du sang circulant par adjonction d'un anticoagulant suivant la méthode de Callerio, avait fait prévoir ce résultat en montrant la présence de nombreuses formes jeunes qui n'existaient pas sur les frottis de sang pratiqués selon la méthode classique. Les auteurs se demandent si dans bien des pseudoleucémies l'enrichissement du sang ne pourrait pas démontrer la véritable nature leucémique de l'affection qui ne serait peut-être qu'un état leucémique avec leucopénie.

JEAN LEREBOULLET.

Herpès zoster et varicelle.

On tend de plus en plus actuellement à identifier les virus du zona et de la varicelle. L'observation que rapporte R.-R. MC CORMICK (*The Journal of the American med. Assoc.*, 7 mars 1931) vient à l'appui de cette conception. Ayant soigné simultanément quatre malades atteints de zona au cours d'une épidémie de varicelle, il vit l'un d'eux présenter, à la suite de son zona, une éruption de varicelle généralisée. Cet homme, qui présentait depuis dix mois une ataxie à type tabétique avec troubles de la sensibilité profonde, mais avec exagération des réflexes et sans signes de syphilis, présenta d'abord un zona thoracique inférieur ; dix jours plus tard apparurent des vésicules au niveau de la face, puis des vésicules disséminées à tout le corps et ne respectant pas les muqueuses ; ces vésicules prirent rapidement un caractère hémorragique et gangreneux, et une infection générale emporta rapidement le malade. Un enfant de dix-neuf mois fut inoculé avec le liquide des vésicules ; on nota une légère réaction locale, érythémato-papuleuse, mais il ne se produisit aucune réaction vésiculeuse généralisée ; l'enfant, exposé depuis à de la varicelle, ne l'a pas contractée. L'autopsie montra de profondes lésions et un envahissement extensif des ganglions radiculaires postérieurs et de la moitié postérieure de la moelle, véritable poliomyélite postérieure

JEAN LEREBOULLET.

Plaie du cœur avec rétention de projectile dans la cavité cardiaque parfaitement supportée pendant deux ans.

F. GIORDANO (*Folia medica*, 15 novembre 1930) rapporte le curieux cas d'un jeune homme de vingt-quatre ans blessé par une balle de revolver à porte d'entrée thoracique. Il ne ressentit aucun trouble à la suite de sa blessure et la plaie se cicatrisa rapidement ; on constata, douze jours après sa blessure, l'existence d'un petit épanchement séro-hématique de la base gauche. Mais l'examen radiologique montra l'existence dans l'oreillette gauche d'un projectile qui présentait à la fois des mouvements synchromes avec les mouvements du cœur et des mouvements de tourbillon ; il semblait que le projectile fût libre en partie seulement et fixé par une de ses extrémités au septum atrio-ventriculaire par un processus de thrombose. Vingt-deux jours après, un nouvel examen montrait la disparition des mouvements de tourbillon, indiquant la fixation complète du projectile. Plusieurs tracés électrocardiographiques furent pratiqués : ils ne montrèrent aucune anomalie. L'état du malade est d'ailleurs resté excellent et, près de deux ans après son accident, il n'avait présenté aucun trouble cardiaque. L'auteur insiste sur l'absence, vraiment extraordinaire, de tout signe fonctionnel cardiaque dans les jours qui suivirent le traumatisme, et ceci malgré des efforts violents, et sur l'absence de toute anomalie électrocardiographique malgré l'existence d'un corps étranger au voisinage immédiat du septum.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DE LA NUTRITION EN 1931

PAR

F. RATHERY et **Maurice RUDOLF**
Professeur à la Faculté de médecine de Paris. Chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris.

La revue générale sera consacrée au diabète sucré et à sa thérapeutique, à l'emploi de l'insuline en dehors du diabète, aux manifestations hypoglycémiques tant insuliniques que spontanées, et à eertaines questions touchant la physio-pathologie du diabète.

I. — Etude clinique et biologique du diabète humain.

A. **Etiologie.** — Les rapports du *paludisme* et du diabète sucré ont été étudiés par E. Tamalet (1). Cet auteur a constaté l'apparition de diabète à la suite d'accès de paludisme. Il pense que le paludisme est suseeptible de causer des altérations du foie, et de faire apparaître du diabète. Ces formes de diabète seraient toujours bénignes.

Dans une série de travaux allemands, on retrouve à nouveau exposée la discussion sur les rapports entre le diabète et les *affections de la vésicule biliaire*. G. Singer (2) signale la coexistence fréquente des deux affections, mais n'admet aucune relation entre le diabète et la lithiase biliaire.

Le diabète et la lithiase seraient la conséquence d'une même diathèse. H. Strauss (3) pense que les cas de diabète consécutifs aux maladies de la vésicule sont rares. S. Horowitz (4) admet que, vu la fréquence des calculs biliaires, la coïncidence du diabète et d'une lésion vésiculaire n'est pas très significative.

Le *diabète traumatique* a fait l'objet d'un travail de E. Kaufmann (5) qui, tout en ne niant pas son existence, insiste sur sa rareté. Au point de vue clinique, on ne saurait qu'en envisager la probabilité et seule l'autopsie pourrait en donner la eertitude.

Umber (6), d'après son expérience de médecin-expert, signale qu'un vrai diabète insulaire ne peut pas être provoqué par un traumatisme psychique et ne peut être causé par un traumatisme physique que lorsque ce traumatisme a détruit la totalité du paneréas. Les aggravations d'un diabète existant par un traumatisme psychique ou un traumatisme physique sont, en général, insignifiantes et ne modifient pas l'évolution.

Les *pancréatites chroniques* ont fait l'objet d'un rapport au XXXIX[e] Congrès de chirurgie, par P. Brocq et Miginiac (7). Les rapporteurs n'ont pu réunir que neuf observations de glycosurie accompagnant un syndrome de pancréatite chronique. La glycosurie peut être permanente, temporaire ou intermittente.

M. Bouchet et Levrat (8) ont observé un diabète grave, ayant évolué vers la mort, chez un sujet où l'autopsie a révélé l'existence d'une pancréatite chronique avec lithiase ayant détruit toute la glande pancréatique.

Mareel Labbé, Boulin, Azerad et Soulié (9) ont observé un *cancer du pancréas* auquel s'associait un diabète. Ces auteurs se demandent si le diabète est dû au cancer ou à la sclérose pancréatique et insistent sur la rareté de ces faits.

A. Bunie et M. Dougherty (10), à propos d'une observation personnelle de *diabète chez des jumeaux*, signalent que les deux sujets présentaient du strabisme convergent, une amblyopie unilatérale de l'œil droit, du nystagmus horizontal. La similitude des stigmates de dégénérescence contribuerait peut-être à expliquer chez eux une constitution héréditaire qui conditionnerait l'apparition du diabète chez ces deux jumeaux.

S. Curtis (11) rapporte 13 cas de diabète chez des jumeaux, 7 anciens et 6 nouveaux. Selon Curtis, si chez un jumeau on voit apparaître le diabète, il faut supposer que le second est virtuellement diabétique et l'étudier au point de vue du métabolisme des hydrates de carbone. Se basant sur des données statistiques, sur la fréquence de la gémelliparité, il conclut que le diabète serait 9 fois plus fréquent chez les jumeaux qu'il ne l'est chez les autres sujets.

B. **Symptomatologie.** — Peu de données nouvelles ont été apportées sur le tableau clinique du diabète sucré.

P. Escudero (12) essaie d'individualiser une nouvelle forme clinique du diabète, qu'il nomme *diabète suspendu*. Pour cet auteur, le diabète évolue en trois périodes : une première période où seule l'hyperglycémie post-alimentaire traduit son existence ; une deuxième période où l'hyperglycémie est permanente et la glycosurie nulle ou faible; une troisième période où le diabète est véritablement constitué. Le « diabète suspendu » correspond aux pre-

(1) E. TAMALET, *Congrès int. du paludisme*, Alger, mai 1930.
(2) G. SINGER, *Med. Klinik*, n° 48, novembre 1928.
(3) H. STRAUSS, *Deutsche med. Woch.*, n° 35, août 1929.
(4) S. HOROWITZ, *Med. Klin.*, n° 33, 16 août 1929.
(5) E. KAUFMANN, *Kl. Woch.*, n° 8, 19 février 1929.
(6) F. UMBER, *Klinische Wochenschrift*, n° 1, 3 janvier 1931.

(7) *XXXIX[e] Congrès de chirurgie*, Paris, 6 au 11 octobre 1930.
(8) M. BOUCHET et LEVRAT, *Société méd. des hôp. de Lyon*, 13 mai 1930.
(9) MARCEL LABBÉ, BOULIN, AZERAD et SOULIÉ, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 11 juillet 1930.
(10) A. BUNIE et M. DOUGHERTY, *Journal of the American med. Assoc.*, n° 1, 5 janvier 1929.
(11) S. CURTIS, *Journal of the Americanme d. Assoc.*, n° 12, 23 mars 1929.
(12) P. ESCUDERO, *Revue sud-américaine de médecine et de chirurgie*, n° 2, février 1930.

mière et seconde périodes. Ce diabète suspendu est surtout riche en complications cutanées, nerveuses et ne peut être mis en évidence que par l'hyperglycémie. Le diabète « suspendu » représente un diabète, soit arrêté à la phase initiale, soit cliniquement guéri. Il peut s'extérioriser à l'occasion de la grossesse, d'une infection, d'une intervention.

Nous signalons l'apparition du volume IV des travaux de la clinique d'Escudero. Le lecteur trouvera dans ce livre une série de recherches originales d'Escudero, notamment sur les glycosuries non diabétiques, l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée et des travaux des élèves de l'auteur : Peco sur le diagnostic du diabète, Puchulu sur les états comateux des états hyperthyroïdiens, Casanegra sur les rapports du diabète et de l'hémorragie méningée.

W. Creeclius (1) revient sur les *manifestations abdominales* bien connues qui surviennent au cours du coma diabétique. Il existe toujours de l'hyperleucocytose, mais qui cède sous l'influence du traitement insulinique. L'existence d'une leucocytose persistante a permis à cet auteur de faire opérer, pour une appendicite perforée, un diabétique considéré pendant quelques jours comme étant atteint d'un syndrome pseudo-péritonéal.

Landsberg (2) signale également des douleurs abdominales pendant la période pré-comateuse. On est assez surpris de voir rapporter par ces auteurs, comme un élément nouveau, ces manifestations bien connues des cliniciens français.

C. **Rétention azotée et diabète.** — L'existence de rétention azotée au cours du pré-coma et du coma a été surtout signalée par Merklen et Delore. En dehors du coma, M. Labbé, R. Boulin et Justin-Besançon (3) ont constaté que dans 46 p. 100 des diabètes consomptifs il y avait une azotémie discrète et dans 36 p. 100 des cas des diabètes simples.

Joslin, dosant l'azote total, a trouvé une augmentation du taux de l'azote dans 31 cas sur 160.

E. Tomalet et P. Manceau (4) ont constaté une augmentation de l'azotémie dans 47,6 p. 100 des cas étudiés par eux. L'azotémie, qui existe parfois dans les états pré-comateux et comateux, a été imputée par Léon Blum, Van Caulaert et Grabar (5) à l'existence d'une hypochlorémie. A dire vrai, cette hypochlorémie existe souvent chez les diabétiques sans azotémie, ainsi qu'il nous a été donné de le constater fréquemment.

Lesage, dans sa thèse (6), a résumé diverses constatations que nous avions faites au cours de travaux en collaboration avec Mlle Levina et Sigwald :

a. L'azotémie au cours du diabète n'est pas très fréquente, puisqu'elle n'a été constatée que dans un huitième des cas étudiés ;

b. L'azotémie constatée relève le plus souvent d'une lésion rénale concomitante ;

c. Cependant on note parfois l'existence d'une azotémie sans lésion rénale ;

d. L'hypochlorémie n'explique pas cette azotémie dont les causes sont à rechercher.

D. **Diabète infantile.** — Le pronostic si rapidement fatal du diabète infantile a été profondément modifié par la médication insulinique. Tous les auteurs qui s'occupent de la question du diabète en ont fait l'expérience.

Mouriquand, Sédallian et Mestrallet (7 et 8) traitent depuis cinq ans et d'une façon continue un enfant par l'insuline. Cet enfant peut mener une vie normale, avec un régime alimentaire plutôt large. Par ailleurs, Mouriquand et C. Charleux (9) rapportent 11 cas de diabète infantile dont un petit nombre paraît s'être amélioré sous l'influence de l'insuline. Dans certains cas, les symptômes du diabète persistent plus ou moins malgré la médication insulinique. La tuberculose paraît plus fréquente qu'avant l'insuline, probablement parce que l'insuline permet une survie plus longue. La croissance de l'enfant est parfois arrêtée.

P. Mauriac (10) signale l'apparition, chez les enfants traités par l'insuline, d'un syndrome caractérisé par un gros ventre et une hépatomégalie considérable. Cet auteur aurait observé un syndrome semblable chez un chien dépancréaté qui, traité par l'insuline, a survécu quinze mois.

Marcel Labbé (11) est optimiste pour l'avenir des enfants diabétiques et pense qu'il sera possible, par un traitement continu et suivi, de les rendre dans la plupart des cas à une vie à peu près normale.

Quant à nous, nous avons jusqu'ici observé dans de nombreux cas des améliorations considérables, sous l'influence de l'insuline dans le diabète infantile : une transformation totale de l'état général, les enfants ont toute l'apparence de la santé, mais il ne nous a pas encore été possible de noter des guérisons totales. Par contre, nous nous sommes trouvés parfois dans la nécessité d'élever progressivement les doses d'insuline. Nous estimons cependant que seule l'observation longtemps prolongée du traitement insulinique pourra faire porter un pronostic définitif sur le diabète infantile. Ce que l'on est en droit d'affirmer, c'est que le pronostic immédiat, depuis l'emploi de l'insuline, est totalement modifié.

L'*âge d'apparition du diabète infantile* a été étudié par R. Priesel et Richard Wagner (12).

(1) W. Creeclius, *Klinische Wochenschrift*, n° 19, mai 1929.

(2) Landsberg, *Deutsche med Woch.*, n° 50, 14 décembre 1928.

(3) Labbé, Boulin et J. Besançon, *Presse médicale*, n° 68, 23 août 1930.

(4) Tomalet et P. Manceau, *Société de médecine, de chirurgie et de pharmacie de Toulouse.*

(5) Blum, Van Caulaert et Grabar, *Annales de médecine*, janvier 1929.

(6) R. Lesage, *Thèse de Paris*, 1931.

(7) Mouriquand, *Soc. méd. hôp. Lyon*, 21 janvier 1930.

(8) Mouriquand, Sédaillian et Mestrallet, *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 18 juin 1929.

(9) Mouriquand et C. Charleux, *Journal de médecine de Lyon*, n° 267, 20 février 1931.

(10) P. Mauriac, *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, n° 26, janvier 1930.

(11) M. Labbé, *Presse médicale*, n° 62, 2 août 1930.

(12) Richard Priesel et Richard Wagner. *Klinische Wochensch.*, n° 30, 23 juillet 1929.

Le maximum de fréquence coïncide, d'après leurs statistiques, avec la treizième année, ensuite avec la troisième année. Il ne survient plus guère après quinze ans. Il paraît héréditaire dans 27 p. 100 des cas.

Nous ne saurions souscrire ici à cette conclusion. Le diabète nous a paru se rencontrer tout particulièrement entre quinze et vingt-cinq ans.

E. **Complications**. — L. Morrison et T. Bogan (1) ont étudié par la radiographie l'*état des artères* chez les diabétiques. Ils rapportent une étude d'ensemble concernant 304 radiographies de jambes et de pieds de diabétiques. Ces observations ont été recueillies dans le service de Joslin. La calcification des artères est plus fréquente chez les diabétiques que chez les sujets normaux. L'intensité de cette calcification, d'après Morrison et Bogan, est fonction de l'âge et de la durée du diabète.

Maurice Letulle, Marcel Labbé, Heitz et F. Nepveu ont étudié, dans une série de travaux, l'*artérite diabétique*. Dans un récent article, Marcel Labbé (2) a fait un exposé d'ensemble sur cette question. Labbé rappelle la grande fréquence de cette complication estimée par Joslin à 47 p. 100. L'affection frappe toutes les artères, les artères périphériques avant tout et, selon Joslin, par ordre de fréquence, les artères du cœur et celles du cerveau. D'après Joslin, la syphilis interviendrait assez souvent dans la pathogénie des artérites. La fréquence des artérites n'est pas en rapport avec la gravité du diabète

La diminution relative de l'amplitude des oscillations au membre inférieur est un des premiers signes de cette artérite. Par contre, Paupert-Ravault et Bouysset (3) ont signalé la fréquente hyperpulsatilité paradoxale du côté malade.

Les constatations anatomo-pathologiques de Labbé concordent avec celles de Paupert-Ravault : prolifération de l'endartère, atrophie de la mésartère avec inflammation et néo-vaisseaux, dépôts athéromateux, nappes chondroïdes.

Au point de vue chimique, ce qui domine c'est l'hypercalcification, qui est beaucoup plus marquée dans l'artérite diabétique que dans les autres variétés d'artérite.

F. **Diabète et tuberculose**. — Les rapports de ces deux affections ont été surtout étudiés au point de vue thérapeutique : *association du pneumothorax et de l'insulinothérapie, emploi des sels d'or*.

A la suite du cas favorable rapporté par Le Noir, L. Blum (4) a publié également un cas traité avec succès par le pneumothorax et l'insuline depuis 1925 Mais Léon Blum insiste sur le fait que, d'après son expérience, une pareille éventualité est rare et, parmi toutes ses autres tentatives thérapeutiques semblables, il n'a enregistré que des échecs à plus ou moins longue échéance. M. Labbé, R. Boulin et Justin-Besançon (5) ont présenté une seconde fois leurs deux malades traités par l'insuline et le pneumothorax bilatéral. A un an de distance, le résultat reste bon dans son ensemble, tant au point de vue du diabète que de la tuberculose. Léon Bernard (6), étudiant l'ensemble de la question du diabète et de la tuberculose pulmonaire, conclut que le pronostic jadis si sombre de cette association morbide est aujourd'hui plus atténué grâce à la thérapeutique combinée pneumothorax-insuline, dont l'indication est formelle en cas d'association de diabète et de tuberculose.

Quant à l'association de l'insulinothérapie à la médication par les sels d'or, elle est déconseillée par L. Bernard. Cette opinion est confirmée par une observation de Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et René Cachera (7).

Nous avons, pour notre part, utilisé les sels d'or dans la tuberculose pulmonaire chez plusieurs malades diabétiques, sans avoir pu retrouver les complications signalées par les auteurs précédents. Nous avons du reste, avec Boltanski, étudié l'évolution de la tuberculose pulmonaire chez les diabétiques et constaté qu'il était bien difficile de décrire des types d'évolution particuliers. On peut retrouver toutes les formes de la tuberculose si la statistique porte sur un grand nombre de malades et si on ne s'en tient pas à l'étude de cas isolés.

G. **Le diabète rénal**. — Depuis le travail d'ensemble de Mariano R. Castex (8) où l'on trouvera toute la littérature concernant cette affection quelques contributions ont été apportées à l'étude de ce syndrome, caractérisé, comme on le sait, par de la glycosurie sans hyperglycémie.

Nous avons rapporté (9) un très curieux cas de diabète chez une femme qui présentait les caractères suivants : glycosurie avec glycémie normale, mais avec présence de corps acétoniques. La glycémie s'abaissait sous l'influence de l'insuline, mais les corps cétoniques ne disparaissaient pas.

Le régime strict était mal supporté, et à plusieurs reprises, a provoqué une exagération de la glycémie et de l'excrétion de corps acétoniques, tandis que le régime riche en féculents déterminait une baisse de la glycémie et de l'excrétion des corps acétoniques. La glycosurie était peu modifiée.

Ce cas devait-il être interprété comme un diabète rénal avec acidose ou comme un diabète sucré vrai avec faible glycémie? Suivant qu'on étudiait la malade à un moment ou à un autre, les deux diagnostics paraissaient plausibles.

Falta (10) donne les critères suivants pour le dia-

(1) L. Morrison et T. Bogan, *Journal of the American medical Assoc.*, n° 17, 22 avril 1929.

(2) Marcel Labbé, *Presse médicale*, n° 15, 21 février 1931

(3) Paupert-Ravault et Bouysset, *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 19 février 1929.

(4) L. Blum, *Société médicale des hôpitaux*, 25 juin 1929.

(5) M. Labbé, R. Boulin et Justin-Besançon, *Société médicale des hôpitaux*, 19 janvier 1930.

(6) Léon Bernard, *Paris médical*, n° 93, 7 décembre 1929

(7) Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et René Cachera, *Paris médical*, n° 13, 12 juin 1930.

(8) Mariano R. Castex, *Presse médicale*, 7 août 1926.

(9) Rathery et Maurice Rudolf, *Société médicale des hôpitaux*, n° 23, 12 juillet 1929.

(10) Falta, *Klinische Wochenschrift* n° 7, 15 février 1930.

bète rénal, le différenciant de ce qu'il appelle le diabète « insulaire » : taux de glycémie normal accompagnant la glycosurie, épreuves de tolérance diverses mettant en évidence la capacité fonctionnelle normale des îlots de Langerhans.

Selon Falta, seuls ces critères permettent d'affirmer l'existence d'un diabète rénal. En plus, cet auteur insiste sur le fait qu'il existe toutes les formes de gravité dans le diabète rénal, ainsi que des formes de passage ou mixtes avec le diabète insulaire. Cet auteur considère les glycosuries gravidiques comme des diabètes rénaux passagers.

L'un de nous, dans une récente leçon (1), a fait une mise au point de la question. On trouvera dans ce travail, auxquels nous renvoyons le lecteur, en plus de l'exposé des données classiques sur le diabète rénal, celui des travaux modernes et des recherches récentes qui amènent l'auteur à des conclusions d'ordre pratique :

Tout sujet atteint de glycosurie même élevée, même accompagnée d'acétonurie nette, n'est pas nécessairement atteint de diabète sucré, c'est-à-dire de diabète avec hyperglycémie. A ce dernier type, seul convient la dénomination de diabète.

Pour porter le diagnostic de diabète rénal, il faut que la glycosurie existe en même temps qu'une glycémie normale ou inférieure à la normale

Il faut distinguer trois types :

a. Le *diabète rénal pur* : malade qu'il ne faut pas mettre à un régime restreint en hydrates de carbone, mais cependant surveiller, tout en réservant l'avenir. Cette forme pure est exceptionnelle. Il n'est pas rare de voir évoluer un diabète primitivement rénal vers la forme de diabète vrai ;

b. Un deuxième type de *diabète rénal compliqué* : La restriction extrême des hydrates de carbone est préjudiciable dans ces cas. Par contre, il semble qu'il existe une dose optimum d'hydrates de carbone qu'on ne doit pas dépasser.

Il ne faut pas tenter de faire disparaître la glycosurie qui résiste à toutes restrictions ;

c. Un *diabète rénal mixte* : diabète rénal compliqué d'un diabète sucré. C'est un diabète ordinaire dans lequel l'élément rénal prend un rôle prédominant.

H. L'élément rénal dans le diabète. — Cette question a été étudiée par l'un de nous dans un très récent mémoire (2) intitulé : *Le rôle du rein dans les états hyperglycémiques*.

De nombreux travaux, déjà anciens, ont démontré que des hyperglycémies élevées peuvent ne pas s'accompagner de glycosurie. En plus, il n'existe pas de parallélisme constant entre l'élévation du taux de la glycémie et l'élévation du taux de la glycosurie. Il existe des diabétiques qui présentent une hyperglycémie nette sans avoir de glycosurie.

Cette constatation a donné l'idée d'étudier le seuil du glucose. Une série de travaux scandinaves amenèrent à la conclusion que le seuil est fixe et immuable chez un même sujet, mais différent d'un sujet à l'autre. En réalité, les études de Chabanier, de Rathery et Gruat montrèrent que le seuil est en réalité variable d'un malade à l'autre et chez le même malade.

Confrontant les résultats de Chabanier avec ses travaux personnels, Rathery tire des faits observés par lui les déductions pratiques suivantes :

1° L'étude de la seule glycémie n'a pas chez le diabétique de valeur pronostique ; 2° l'étude simultanée de la glycémie et de la glycosurie fournit des renseignements plus intéressants, à condition qu'elle soit effectuée chez un même malade dans des conditions d'observation et de régime différentes ; 3° un seuil élevé n'est pas nécessairement corrélatif d'un diabète rebelle, et la réciproque est également vraie ; 4° la mobilité du seuil est plus importante au point de vue pronostique et thérapeutique que sa seule élévation. Un seuil élevé mais très mobile correspond à un diabète facilement influençable. Un seuil élevé et très peu mobile est de pronostic grave ; 5° les rapports entre l'élévation du seuil et la glycosurie ont également une valeur pronostique et thérapeutique : seuil et glycosurie variant dans le même sens, la chose importante est le degré de fixité du seuil. Si le seuil est élevé et la glycosurie nulle ou faible, le pronostic est habituellement défavorable. Si le seuil reste bas et la glycosurie élevée, le pronostic est moins défavorable pourvu que le seuil jouisse d'une certaine mobilité.

Ces faits semblent démontrer que, dans le diabète, il existe un élément rénal qui peut jouer un certain rôle. On sait que Chabanier se range résolument à l'opinion affirmant que l'élément rénal joue un rôle prépondérant dans l'allure symptomatique et évolutive de l'état diabétique.

Cette théorie de Chabanier mérite d'être discutée. Rathery estime que la théorie faisant jouer à l'élément rénal un rôle prépondérant dans le diabète ne saurait être admise pour les raisons suivantes :

La notion du seuil, de l'avis même de son promoteur Ambard, doit être rejetée. A supposer que l'on retienne l'hypothèse du seuil, on ne fait que traduire un phénomène par une image, on ne l'explique pas.

Réduire le rôle de l'insuline à un simple nivellement des variations nycthémériques de la glycémie va à l'encontre de toutes les recherches effectuées jusqu'ici concernant les propriétés de l'insuline.

En admettant même la théorie du seuil pour le glucose, il s'en faut de beaucoup que l'excès sur le seuil donne une explication de toutes les glycosuries.

Chabanier est conduit à admettre dans le diabète, à côté du trouble rénal, un élément basal, mais qui serait de minime importance. Et toute la question de la tolérance des diabétiques pour les hydrates de carbone cesserait d'exister. Or, tous les travaux des diabétologues aboutissent à des résultats opposés.

(1) F. Rathery, *Leçons du dimanche de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, IIIe série (Baillière, éditeur ; sous presse).

(2) F. Rathery, Le rôle du rein dans les états hyperglycémiques. Voy. *Nutrition*, Doin, édit., n° 1, 1931.

Rathery admet que l'élément rénal existe dans le diabète, mais que son rôle n'est qu'accessoire.

On peut utiliser la notion du seuil pour traduire plus clairement les phénomènes, mais il ne faut pas donner à cette notion une importance physiologique qu'elle n'a pas. Le rein peut intervenir, et peut ainsi modifier, à lui seul, le taux de la glycosurie. Mais cet élément rénal n'est pas à ce point prépondérant qu'il enlève à la recherche glucidique sa valeur réelle. L'existence de l'élément rénal, lorsqu'il est prédominant, peut amener, dans la recherche glucidique, des constatations contradictoires.

Dans la pratique, la notion du coefficient de tolérance reste exacte et doit être retenue. Il suffit d'y voir une réponse individuelle du malade et de se souvenir que cette réponse est sous la dépendance de facteurs divers, notamment du facteur rénal.

Le rôle du facteur rénal peut être envisagé sous diverses conditions. Une néphrite grave concomitante peut empêcher la glycosurie. Ce fait est rare. Le rein des diabétiques et des sujets non diabétiques répondent d'une façon différente à l'hyperglycémie.

II. — Rapports du diabète avec le fonctionnement des glandes endocrines.

A. **Diabète et hypophyse.** — Le *lobe antérieur* ne paraît jouer qu'un rôle accessoire dans le métabolisme glucidique ; cependant on a signalé des cas de diabète et d'acromégalie.

Davidoff et Cushing retrouvent cette association deux fois sur dix et Yater admet que l'adénome chromophile inhibe les effets de l'insuline.

Pour E. Martin (1) et Oppenheimer (2), l'action de l'insuline dans ces cas serait normale. Par contre, Falta (3) et Ulrich (4) pensent qu'elle est très faible, et ce fait serait pathognomonique de la nature hypophysaire du diabète.

Johnes O'Mulbenuy, Potts et Langlin, par l'injection d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse chez le chien, provoquent de l'hyperglycémie, de la glycosurie et de la polyurie. Si l'on répète les injections, il n'y a pas d'hyperglycémie, mais de la glycosurie.

Goldbloom augmente le quotient d'oxydation urinaire chez le lapin par injection d'extrait de lobe antérieur. Houssay et Polick par l'hypophysectomie antérieure ne produisent qu'une sensibilisation légère à l'insuline.

Les extraits de *lobe postérieur* d'hypophyse semblent doués d'une action non douteuse sur le métabolisme hydrocarboné.

Chez le sujet normal, Borchardt, par injection de lobe postérieur, détermine de l'hyperglycémie chez le lapin avec glycosurie. Cushing, Ott, Houssay ont confirmé ce phénomène. Golsch, Aeshny, Jacobson notent un abaissement du seuil pour le sucre. Clark note une disparition du glycogène du foie. Par contre, Garnier et Schulmann, chez le lapin et le chien, ne constatent qu'exceptionnellement de la glycosurie.

Achard, Ribot et Binet, Hines, Lees et Boyd avaient noté une augmentation de l'hyperglycémie provoquée.

Claude et Baudouin, en utilisant un extrait spécial purifié, ne notent de glycosurie qu'en cas d'insuffisance hépatique.

Benetato (5) a étudié récemment l'hyperglycémie post-hypophysaire.

Il conclut que l'atropine n'empêche pas cette hyperglycémie. Il note une diminution du sucre protéidique parallèlement à l'augmentation du sucre libre. Des expériences en cours, chez le chien, que l'un de nous effectue avec M[lle] Yv. Laurent, ne permettent pas de confirmer les résultats de Benetato.

L'extrait hypophysaire empêcherait l'hypoglycémie insulinique de se produire chez le lapin (Mœhlug, Vœgtlin, Burn, Biasotti, Magenta). Il peut faire rétrocéder les crises convulsives.

Gerling et Britton estiment qu'il n'empêche les convulsions qu'aux fortes doses et que cette action protectrice diminue chez l'animal dépourvu de médullaire surrénale.

Olmstead et Logan chez les chats décérébrés montrent que l'insuline est sans action sur l'hyperglycémie, si l'hypophyse est intacte. Après ablation de l'hypophyse, on note une réaction à l'insuline.

La question des rapports de l'hypophyse et du diabète est reprise dans son ensemble dans un tout récent article de A. Houssay et A. Biasotti (6). Ces auteurs rappellent la fréquence du diabète associé à l'acromégalie, la rareté de son association dans d'autres affections hypophysaires, la difficulté d'obtenir des glycosuries durables expérimentalement, soit par hypophysectomie, soit par certaines lésions diencéphaliques (Camus, Gournay et Legrand). Ils signalent la sensibilité particulière à l'insuline, bien connue des animaux hypophysoprivés, l'antagonisme insuline-pituitrine dont nous avons parlé déjà plus haut, l'absence d'action des extraits du lobe antérieur. Ils rapportent qu'ils ont obtenu des diabètes expérimentaux atténués par dépancréatisation et hypophysectomie simultanées. Il leur paraît indiscutablement démontré que l'hypophyse agit sur le métabolisme des hydrates de carbone et qu'il ne saurait s'agir là d'une lésion du tuber.

Pour terminer, Houssay et Biasotti émettent une série d'hypothèses sur le rôle probable de l'hypophyse dans le diabète infantile, dans les glycémies de la grossesse.

On tend actuellement à différencier dans l'extrait postérieur hypophysaire des hormones multiples :

(1) ERIC MARTIN, *Rev. méd. Suisse romande*, n° 11, 25 septembre 1929.

(2) A. OPPENHEIMER, *Klin. Woch.*, n° 1, 4 janvier 1930.

(3) FALTA et HOGLER, *Klin. Woch.*, n° 39, 27 septembre 1930.

(4) H. ULRICH, *Archives of inst. med.*, n° 6, juin 1929.

(5) BENETATO, *Société de biologie de Cluz*, 30 décembre 1930.

(6) A. HOUSSAY et A. BIASOTTI, *Presse médicale*, n° 14, 18 février 1931.

la vasopressine serait sans action sur les glucides, l'ocytocine agirait au contraire énergiquement.

On a dit que l'extrait postérieur hypophysaire agirait par mobilisation de l'adrénaline (Fritz). Nitzescu ne le pense pas, car l'ergotamine agit sur l'hyperglycémie post-hypophysaire et n'agit pas sur l'hyperglycémie adrénalinique. Garnier et Schulmann, en injectant simultanément des extraits d'hypophyse et de surrénale, ne provoquent pas de glycosurie

La Barre conclut de ses expériences que l'extrait hypophysaire postérieur stimule l'insulino-réaction, qui n'est pas sous la dépendance des surrénales, car elle existerait chez les chiens capsulectomisés.

Comme l'adrénaline, l'extrait hypophysaire présente un antagonisme d'action avec l'insuline, mais il stimule l'excrétion d'insuline. De plus, cet extrait agirait directement sur le pancréas, sans l'intermédiaire des vagues.

Nous en concluons que l'on tend aujourd'hui à revenir sur les conclusions trop absolues de Camus et Roussy et à admettre que l'hypophyse agit sur le métabolisme hydrocarboné.

A côté de la glycosurie tubérienne étudiée par Camus et Roussy, Gournay et Legrand et qui relèverait d'une lésion nerveuse comme d'autres glycosuries, il existerait réellement une glycosurie hypophysaire.

B. **Diabète et thyroïdisme.** — L'antagonisme entre la thyroïde et le pancréas, admis par beaucoup d'auteurs, ne serait nullement prouvé pour Dautrebande. Nous ne pouvons nous étendre ici sur cette question très complexe. On la trouvera exposée en partie dans les rapports du Congrès de Liége concernant l'hyperthyroïdisme de Dautrebande et de Marcel Labbé, Azcrad et G. Dreyfus.

M. Labbé et ses collaborateurs semblent admettre que dans le goitre exophtalmique l'insuline améliorerait le diabète seul et que l'iode n'aurait d'action que sur la maladie de Basedow, en sorte que ces deux syndromes : diabète et Basedow, seraient indépendants. Ils rejettent l'existence d'un diabète thyroïdien. Pour eux, le diabète basedowien est un diabète ordinaire, moins sensible cependant au régime et à l'insuline. Hypo-insulinisme pancréatique et hypersécrétion thyroïdienne contribueraient à donner une allure sévère à ce diabète. L'hyperthyroïdisme extérioriserait un diabète resté jusque-là latent.

Telle ne semble pas être la conclusion d'un certain nombre d'auteurs. L'hyperglycémie alimentaire serait anormalement élevée dans l'hyperthyroïdisme (Flesch, Schulze, Denis et Aube, Hamman et Hirschmann, Boothly). Woodyall et Santum notent une diminution de la tolérance aux glucides chez les hyperthyroïdiens ; Gegelin estime l'hyperglycémie fréquente dans l'hyperthyroïdisme. Frédéric Muller montre l'évolution d'un diabète grave chez les Basedowiens avec injections répétées d'extrait thyroïdien. Merklen, Wolf et Kayser notent, en cas de diabète basedowien, une amélioration à la fois du Basedow et du diabète par le traitement insulinique.

Goffin, Depin et Parturier, Lacoreme constatent même en cas de basedowisme sans diabète une amélioration du basedowisme par l'insulinothérapie.

Nous conclurons qu'hyperthyroïdisme et diabète sont assez fréquemment associés. Ce fait s'expliquerait soit par action directe de l'hypersécrétion thyroïdienne sur le pancréas, soit par l'intermédiaire d'un accroissement du métabolisme (John, de Cleveland), d'où appauvrissement de l'organisme en insuline résultant d'une alimentation trop copieuse.

En se basant sur ces faits, on a proposé d'intervenir chirurgicalement sur le diabète par thyroïdectomie partielle.

Rhodenburg, O'Day, Crib, Allen, John auraient ainsi obtenu des résultats intéressants.

Les rapports entre la thyroïde et le pancréas sont encore entourés de beaucoup d'obscurités. L'antagonisme entre l'insuline et la thyroxine n'est pas encore démontré. Certains pensent que la thyroxine a une action empêchante sur la glycolyse tissulaire, d'autres qu'elle influence le glycogène hépatique en exagérant la transformation du glycogène en glucose. D'autres enfin croient qu'elle agit comme excitant du sympathique. Nous avons exposé plus haut le rôle de l'exagération du métabolisme basal qui, en surmenant le pancréas, amènerait un appauvrissement en insuline. Nous retiendrons seulement la fréquence de l'association du diabète et de l'hyperthyroïdisme, tout en restant réservés sur l'interprétation du phénomène.

C. **Diabète et fonctoin ovarienne.** — Les relations complexes entre l'insuline et la folliculine ont été étudiées par Vogt, Carnot, Terris et Caroli, Rathery et Maurice Rudolf, Rathery, Kourilsky, Mme Gibert et Mlle Laurent. Ils ont été exposés ici même dans une précédente Revue générale (1). M. Levai (2) rapporte deux observations où le traitement insulinique (en dehors du diabète) a eu comme conséquence une suppression temporaire de la menstruation. Walker K. Myers (3) a constaté chez les chattes ovariectomisées une augmentation immédiate de la sensibilité à l'insuline, puis une récupération graduelle de la résistance à l'insuline. Ces travaux viennent confirmer les recherches des auteurs précités.

D. **Diabète et extrait testiculaire.** — L. Cornil et Jochum avaient déjà signalé l'action favorable de l'extrait spermatogénétique dans certaines formes du diabète. L. Cornil et Kissel (4) rapportent le cas d'un diabétique non amélioré par l'insuline, mais amélioré par l'extrait spermatogénétique. Observation curieuse, à rapprocher de celle de Carnot, Terris et Caroli, où, chez une femme, un diabète fut amélioré par la folliculine.

(1) F. Rathery et R. Kourilsky, *Paris médical*, n° 18, 4 mai 1929.
(2) M. Levai, *Med. Klin.*, n° 9, 28 février 1930.
(3) Walter K. Myer, *Amer. J. Phys.*, 1929, p. 616.
(4) L. Cornil et Kissel, *Soc. méd. de Nancy*, mai 1929.

III. — Traitement du diabète.

A. **Traitement insulinique.** — *a.* **Dissociation de l'insuline et purification de l'insuline.** — Nous parlerons au chapitre du traitement insulinique des affections vasculaires, de l'extrait pancréatique hypotensif séparé de l'insuline par Gley et Kisthinios.

Santenoise (1) et ses collaborateurs Brun, Fuchs-Vidacovitch, estiment que la sécrétion interne pancréatique est double. Il existerait deux hormones : l'une, l'insuline proprement dite, ayant son point d'attaque au niveau des tissus où elle commande au catabolisme des hydrates de carbone ; l'autre, que cet auteur pense avoir isolée et qu'il nomme *vagotonine*, dont le principal rôle serait la régulation de la glycopexie hépatique. La vagotonine n'agirait pas directement sur le métabolisme des hydrates de carbone, mais par intermédiaire de la voie nerveuse pneumogastrique. L'activité différente de certaines insulines très purifiées serait, selon Santenoise, due à l'absence de vagotonine. Des essais de traitement chez les diabétiques ont été effectués par Santenoise, Etienne et Louyot (2). Nous-mêmes, grâce à M. Santenoise, avons pu depuis plusieurs mois utiliser la vagotonine chez les diabétiques. Nous réservons à plus tard la publication de nos résultats, dont l'interprétation reste encore pour nous assez complexe.

La question de la *purification des insulines* a été soulevée par Chabanier, C. Lobo-Onell, M. Lebert et E. Lelu (3). Ces auteurs pensent qu'il n'y a pas intérêt à pousser trop loin la purification des insulines. Les insulines très purifiées auraient, selon eux, une action trop brutale, exposeraient beaucoup plus facilement aux accidents hypoglycémiques. Les insulines non purifiées auraient une action plus étalée, seraient beaucoup plus maniables en clinique et, en fin de compte, parviendraient mieux à faire disparaître tous les signes du diabète. Au point de vue pratique, ils conseillent de mélanger insulines purifiées et non purifiées.

Nous ne saurions souscrire à une semblable conclusion. Pour nous, l'usage d'insuline insuffisamment purifiée est à rejeter par suite des multiples complications qu'elle peut déterminer. Nous avouons ne pas être convaincus par les arguments des auteurs précédents touchant la maniabilité plus grande des insulines impures.

b. **Accidents du traitement insulinique, hypoglycémie exceptée.** — La *lipodystrophie localisée* a été signalée pour la première fois par Depisch en 1926 et la première observation française a été rapportée par Rathery et Sigwald. Depuis lors, de nombreux cas de ces accidents ont été rapportés dans différents pays. Dans la majorité des cas, l'injection d'insuline est bien supportée localement, à part un certain degré d'induration, et il suffit de changer de place pour voir ces modifications locales disparaître.

D'autres fois, il y a un boursouflement de la peau et du tissu sous-jacents avec consistance spéciale de mousse de caoutchouc.

En ce qui concerne la lipodystrophie proprement dite, il s'agit d'une manifestation caractérisée par une fonte localisée du tissu cellulo-graisseux au voisinage du point d'injection.

Cette lipodystrophie est rare. Depisch (Vienne) en a signalé en 1926 six cas. En France, ainsi que nous le disions plus haut, le premier travail sur la question, d'ailleurs resté le seul jusqu'ici, a été publié par l'un de nous avec Sigwald (4). Il existe par ailleurs, outre les cas de Depisch, une dizaine d'observations étrangères (Carmichael et Graham, Chapmann, Priesel et Wagner). Un cas de Stransky (5) mérite une mention spéciale, car, outre les manifestations lipodystrophiques locales, il en existait une à distance au niveau de la joue droite.

L'aspect clinique de ces manifestations est le suivant : Il s'agit le plus souvent de femmes chez lesquelles la cure insulinique est prolongée. Les placards apparaissent au voisinage du point d'injection. Ils sont absolument indolores. Ces placards consistent en une dépression des téguments de contours plus ou moins réguliers. Les bords sont nets et souples. Il n'y a pas de modifications de la peau. La régression spontanée mais lente est la règle.

La pathogénie de ces accidents a été discutée. Depisch (6), exposant dans un récent article les différentes pathogénies proposées, incrimine l'action de l'insuline hormone assimilatrice provoquant une désintégration cellulaire sur « un terrain neurotrophique ».

Auparavant (1926), Depisch avait incriminé la présence dans l'insuline commerciale de ferments lipolytiques. Carmichael avait pensé au lysol employé pour la désinfection. Il ne saurait s'agir d'une intervention d'un désinfectant chimique. La preuve expérimentale en a été très récemment fournie. Stransky, se basant sur son cas avec manifestations à distance, affirme que l'effet de l'insuline n'est que secondaire et qu'une déficience endocrinienne générale est la cause principale de la lipodystrophie.

On a discuté les rapports de cette lipodystrophie avec la lipodystrophie progressive décrite par Simons en 1911 et dont on connaît environ 82 cas Depisch rejette tout rapport avec cette curieuse affection sur laquelle on trouvera d'ailleurs des renseignements dans un article de Long et Bickel (7). Stransky, par contre, veut faire entrer la lipodystrophie insulinique dans le cadre des lipodystrophies progressives.

Rathery et Sigwald, à propos de leur cas cité plus

(1) D. SANTENOISE, *Presse médicale*, n° 91, 12 novembre 1930.

(2) LOUYOT, *Thèse de Nancy*, 1930.

(3) H. CHABANIER, C. LOBO-ONELL, M. LEBERT et E. LELU, *Presse médicale*, n° 47, 12 juin 1929.

(4) F. RATHERY et J. SIGWALD, *Soc. méd. hôp.*, 30 mai 1930.

(5) STRANSKY, *Wiener med. Woch.*, n° 4, 18 janvier 1930.

(6) DEPISCH, *Wiener med. Woch.*, n° 5, 25 janvier 1930.

(7) LONG et BICKEL, *Annales de médecine*, t. II, 1924, p. 107.

haut, pensent que le rôle de l'insuline est évident, quel que soit le mécanisme chimique, mécanique ou hormonal. Seul ne leur paraît pas élucidé le fait que cette affection se voit presque exclusivement chez la femme.

Au point de vue thérapeutique et prophylactique, Rathery et Sigwald conseillent de changer fréquemment les lieux d'injection de l'insuline, d'autant plus qu'on peut se demander si l'insuline injectée dans un tissu anormal est aussi bien résorbée que dans un tissu normal.

Marinos a fait, dans le service de l'un de nous, un travail d'ensemble (1) sur la lipodystrophie insulinique, où l'on pourra trouver d'intéressantes précisions sur cette question.

On sait qu'à plusieurs reprises *des accidents d'ordre anaphylactique* ont été signalés au cours du traitement insulinique. Le plus souvent ces manifestations ont été attribuées aux impuretés protéiniques contenues dans les différentes insulines. Ces impuretés protéiniques étaient surtout abondantes dans les premiers produits réalisés à Toronto. Néanmoins, avec les insulines purifiées d'aujourd'hui, on observe encore des phénomènes pouvant être rattachés à des phénomènes anaphylactiques. Ainsi William (2) rapporte des accidents à type gastro-intestinal survenus chez un enfant diabétique, à la suite d'injections d'insuline et cessant avec elles, et qu'il attribue à des réactions allergiques. A. Cade, J. Gaté et Ph. Barral (3) rapportent trois observations de malades traités par l'insuline et chez lesquels ils ont pu observer des accidents d'origine anaphylactique. Ces réactions ont été observées avec des insulines diverses. Ces auteurs se demandent s'il s'agit de manifestations déclenchées par les impuretés protéiniques.

Ph. Barral et J. Roux (4) ont étudié expérimentalement les effets anaphylactiques d'une insuline purifiée. Ils ont constaté que ce produit sensibilise des cobayes qui présentent des chocs très légers.

Les réactions étaient plus violentes avec des insulines moins purifiées. Ils n'ont pas obtenu de réactions anaphylactiques, lors de tentatives faites avec de l'insuline et des émulsions de pancréas de bœuf, point de départ de la fabrication de cette insuline.

c. **Insulino-résistance.** — Les travaux récents n'ont fait que confirmer l'opinion que l'un de nous a soutenue dans divers travaux touchant l'existence d'une insulino-résistance vraie, primitivement niée par certains auteurs (Marcel Labbé).

Dans des mémoires publiés avec Maurice Rudolf, Thoyer et Villière, dans la thèse de Villière, et enfin dans son livre sur *le Traitement insulinique du diabète* (5 et 6), Rathery a montré la fréquence de l'insulino-résistance.

Il distingue à ce point de vue les fausses insulino-résistances et les insulino-résistances vraies. Il faut diviser celles-ci en insulino-résistance totale qui est exceptionnelle, et en insulino-résistance partielle, ou relative, qui est très fréquente.

W. Falta et R. Boller, dans un tout récent article (7), aboutissent à des conclusions très voisines. Ils admettent l'existence de diabète insulino-résistant d'origine insulaire et disent explicitement qu'il existe des cas de diabète vrai, où l'insuline ne parvient pas ou ne parvient qu'incomplètement à corriger les troubles du métabolisme.

L'existence de pareils faits d'insulino-résistance prouve que la privation d'insuline n'est pas tout dans le diabète. Il est certain que le manque d'insuline intervient dans certaines formes de diabète, peut-être à l'état pur. Mais, à côté de ces variétés de diabète, il en est d'autres où l'élément déficient est tout autre. Doit-on parler d'un co-ferment indispensable (Meyerhoff) ou d'une insuline complémentaire de Lundsgaard et Holboell, de substances anti-insuliniques s'opposant à son action (Mauriac, Petit-Dutaillis et Képinow)?

A côté du diabète pancréatique n'existerait-il pas des diabètes relevant d'autres insuffisances glandulaires où le manque d'insuline n'intervient que peu ou pas? Cette notion, déjà développée depuis plusieurs années par Desgrez, Bierry et Rathery à l'Académie de médecine, et qui fut appuyée par Gley, tend de plus en plus à être admise.

Le cas extrême de l'insulino-résistance est représenté par le coma insulino-résistant. L'un de nous avec Sigwald (8) en a rapporté un cas très complètement étudié. Il s'agissait d'un diabétique traité depuis longtemps qui fit, au cours de sa cure, sans qu'on puisse incriminer des fautes de technique thérapeutique, une crise de coma diabétique vrai, qui se termina par la mort, malgré une médication insulinique intensive. L'autopsie n'ayant pu être pratiquée, il n'a pas été possible de voir s'il existait des complications pancréatiques (nécrose graisseuse, pancréatite hémorragique ou autre).

d. **Les tentatives d'administration d'insuline par une autre voie que la voie sous-cutanée.** — Aucune des tentatives multiples pour administrer l'insuline en dehors de la voie sous-cutanée n'a abouti, jusqu'à ce jour, à un résultat probant. J. Mouzon (9) a fait sur cette question un article d'ensemble très complet dans lequel il passe en revue toutes les tentatives faites et conclut « qu'il n'y a jusqu'à pré-

(1) Ch.-D. Marinos, *Thèse de Paris*, 1931.

(2) J. William, *Journ. Amer. med. Assoc.*, n° 15, 12 avril 1930.

(3) A. Cade, J. Gaté et Ph. Barral, *Soc. de thérap.*, 8 janvier 1930.

(4) Ph. Barral et J. Roux, *Soc. biol. de Lyon*, 19 janvier 1930.

(5) F. Rathery, Le traitement insulinique du diabète 1 vol., 1931, Baillière.

(6) F. Rathery, Maurice Rudolf, Thoyer et H. Villière, *Soc. méd. des hôp.*, 12 juillet 1929.

(7) W. Falta et R. Boller, *Klin. Woch.*, n° 10, 7 mars 1931.

(8) F. Rathery et R. Sigwald, *Soc. méd. des hôp.*, 11 juillet 1930.

(9) J. Mouzon, *Presse médicale*, 18 décembre 1929.

sent pas d'autre voie d'introduction thérapeutique pour l'insuline que l'aiguille à injections ».

Parmi les derniers produits expérimentés, il faut néanmoins signaler la cholosuline administrée par voie buccale. Ce produit est une combinaison de l'insuline avec l'acide disoxycholique introduit en thérapeutique par R. Stephan (1).

Des résultats favorables ont été rapportés par Stephan, par Ottow, par Steinitz (2) ; par contre, Martini et W. Nagel (3) n'ont obtenu que de très faibles résultats avec la cholosuline, le plus souvent nuls.

Nous avons nous-mêmes étudié chez des diabétiques l'action de ce produit et nous n'avons obtenu aucun résultat satisfaisant, permettant d'utiliser ce médicament.

e. **L'insuline huileuse**. — Les injections d'insuline huileuse ont été introduites en thérapeutique par Strauch (4) à l'occasion d'études faites en collaboration avec H. Bernhardt sur ce qu'il appelle les « Repository Injections », terme assez curieux qu'on pourrait traduire par « injection emmagasinante ». Par une étude très minutieuse, tant microscopique qu'expérimentale, il a déterminé un type de suspension huileuse permettant de maintenir en émulsion un médicament et d'en étaler l'activité dans le temps. La solution type est la suivante : 10 centimètres cubes de la solution concentrée du médicament, 2cc,5 d'huile d'olive, 0gr,2 de métacholestérine, 0gr,3 de myricine. La forme huileuse de l'insuline a été préparée selon ces données. Strauch est parvenu, avec cette soluton d'insuline, à maintenir en vie pendant huit semaines deux chiens totalement dépancréatés en leur administrant tous les cinq jours 200 unités d'insuline en suspension huileuse.

Il a traité un très grand nombre de diabétiques avec l'insuline huileuse ainsi préparée, les injections étant administrées tous les cinq à sept jours.

Il rapporte des résultats très favorables de la thérapeutique insulinique ainsi conduite. Les doses employées à chaque injection représentaient une valeur de 200 unités d'insuline représentant 1 centimètre cube de la suspension.

D'autres auteurs étudiant l'insuline huileuse ne se sont apparemment pas tenus au mode de préparation de l'émulsion selon Strauch.

O. Leyton (5) expérimentait d'abord avec une insuline en suspension dans de l'huile d'arachide qu'il abandonna (parce que trop douloureuse) pour une suspension dans l'huile de ricin. Il n'est guère possible de se faire une idée de son action sur les résultats trop peu nombreux que cet auteur apporte. Marcel Labbé, R. Boulin et Soulié (6) ont étudié une suspension d'insuline dans de l'huile d'olive stérilisée et lavée. Leurs résultats sont nettement défavorables à ce mode d'administration, car ils concluent qu'avec l'insuline huileuse, les courbes d'hypoglycémie sont les mêmes qu'avec l'insuline ordinaire, que l'action sur la glycosurie est inférieure, qu'il n'y a aucune diminution des malaises hypoglycémiques et que, en fin de compte, ces injections sont plus douloureuses que celles avec l'insuline ordinaire.

H. Chabanier, C. Lobo-Onell et E. Lélu ont employé une insuline dont le mode de préparation est sensiblement identique à celui de Strauch ; ils utilisent seulement de l'insuline en poudre. Ces auteurs rapportent des résultats favorables à ce mode d'administration, notamment chez les sujets insulino-résistants.

De nos recherches personnelles, il paraît résulter que l'emploi de l'insuline huileuse peut présenter, dans quelques cas bien déterminés, certains avantages mais les résultats que nous avons obtenus sont loin d'être concordants, dans leur ensemble, avec ceux de Chabanier.

B. **Diététique substitutive**. — L'emploi de la *dihydroxyacétone* en clinique a été étudié par Rathery, Rudolf et Mlle Levina (7). Les résultats n'ont nullement répondu à ceux qui avaient été signalés à l'étranger. La dihydroxyacétone ne s'est pas révélée mieux assimilable que le glucose.

S.-J. Thannhauser et K. Meyer (8) ont étudié, au point de vue de l'absorption par les diabétiques, le *sorbit*, alcool du glucose, qui serait mieux assimilé par les diabétiques que tous les sucres essayés jusqu'ici. Les travaux confirmatifs manquent.

L'emploi des *sucres caramélisés* a été l'objet de recherches de la part de Guy-Laroche (9) et de son élève Mme Barthe (10). Ces auteurs ont constaté une bonne tolérance pour ces sucres chez les diabétiques.

M. Labbé n'aboutit pas aux mêmes conclusions. D'après cet auteur, le sucre caramélisé s'est montré, à poids égal, plus mal toléré que le saccharose.

Nous-mêmes avons fait, en 1928, un certain nombre d'essais qui ne nous ont pas montré une meilleure assimilation de ces sucres caramélisés, et nos conclusions se rapprochent tout à fait de celles de M. Labbé.

C. **La chimiothérapie du diabète**. — Après la synthaline qui a été vantée par certains auteurs et dont l'intérêt thérapeutique semble en réalité contestable, aucune autre chimiothérapie du diabète ne paraît avoir été proposée.

Seuls, les dérivés de l'acridine ont fait l'objet d'un travail de O.-J. Nielsen (11). Partant de l'idée que le

(1) R. Stephan, *Münch. med. Woch.*, 20 septembre 1929.
(2) H. Steinitz, *Klin. Woch.*, no 12, 22 mars 1930.
(3) P. Martini et W. Nagel, *Münch. med. Woch.*, no 24, 13 juin 1930.
(4) Strauch, *J. of Amer. med. Assoc.*, no 14, 6 avril 1929.
(5) O. Leyton, *Soc. méd. hôp.*, 14 juin 1929.
(6) Marcel Labbé, R. Boulin et Soulié, *Société médicale des hôpitaux*, 27 juin 1930.
(7) F. Rathery, Rudolf et Mlle Levina, *Société médicale des hôpitaux*, 30 novembre 1928.
(8) S.-J. Thannhauser et K. Meyer, *Münchener medizinische Wochenschrift*, no 9, 1er mars 1929.
(9) Guy-Laroche, *Paris médical*, juin 1929.
(10) Mme Barthe, *Thèse de Paris*, 1929.
(11) O. Nielsen, *Acta medica scandinav.*, nos 5 et 6, décembre 1928.

diabète est dû à une affection inflammatoire du pancréas, Nielsen a tenté cette thérapeutique, non pas dans le but d'obtenir une action hypoglycémiante, mais pour agir sur les lésions infectieuses dont l'acridine amènerait la guérison. Ses recherches lui auraient donné des résultats favorables dans un certain nombre de cas. Ces résultats, assez surprenants, doivent être mis en parallèle avec les travaux de Monasterio et Campese (1). Ces auteurs ont constaté expérimentalement des modifications de la glycémie dans un sens ou dans l'autre, par des injections intraveineuses fortes de trypaflavine.

Nielsen, dans ses conclusions, note néanmoins que l'action de cette thérapeutique ne saurait être comparée à celle de l'insuline.

IV. — Emploi de l'insuline en dehors du diabète.

L'emploi de l'insuline en dehors du diabète a subi une extension de plus en plus grande ces dernières années. Les résultats obtenus ont été variables dans leur ensemble.

L'insulinothérapie en dehors du diabète a fait l'objet de la troisième question au XXIe Congrès français de médecine à Liége (23-27 septembre 1930).

Le rapport de M. J.-P. Hoët (de Louvain) avait pour sujet : *l'introduction physiologique des indications de l'insuline en dehors du diabète*. Cet auteur y a rappelé les principales données physiologiques sur l'action de l'insuline, les influences des différentes glandes vasculaires sanguines sur la glyco-régulation. Il ramène à trois effets principaux et distincts les causes qui justifient la thérapeutique par l'insuline en dehors du diabète : 1° action eutrophique générale de l'insuline ; 2° action augmentant le glycogène hépatique ; 3° amélioration du métabolisme hydrocarboné de certains organes tels que cœur, ovaires.

Le deuxième rapport, de M. Emile Aubertin (de Bordeaux), avait pour sujet : *De quelques indications de l'emploi de l'insuline en dehors du diabète tirées de l'action eutrophique de cette hormone*. Nous reviendrons plus loin sur les conclusions de ce rapport, lorsque nous verrons successivement les divers emplois de l'insuline en dehors du diabète.

Le troisième rapport, de M. G. Bickel (de Genève), a porté sur *l'insuline dans le traitement des affections cardio-vasculaires*. Il rejette la possibilité d'une action nocive de l'insuline sur le cœur des diabétiques, qu'il considère comme nullement justifiée. L'utilisation de l'insuline dans les affections cardio-vasculaires a trouvé son point de départ en deux constatations principales : l'amélioration rapide des artérites et de certaines gangrènes diabétiques, l'étude expérimentale de l'influence favorable de l'insuline sur la nutrition et le travail du myocarde. L'auteur étudie ensuite l'action de l'insuline sur les différentes affections cardio-vasculaires, conclusions que nous aurons à voir plus loin. Les conclusions générales de son rapport montrent que cet auteur donne une considérable importance et extension au traitement insulinique dans les affections cardio-vasculaires. En effet, il admet que l'insulinothérapie est une véritable opothérapie dans les troubles cardio-vasculaires du vieillard, qu'il conviendrait d'employer comme l'opothérapie du myœdème ou de l'insuffisance ovarienne.

Le quatrième rapport, de M. Le Fèvre de Arric (Bruxelles), a pour sujet *les applications cliniques de l'insuline en dehors du diabète*, qu'il répartit en trois groupes : 1° l'insuline dans l'acidose ; 2° l'insuline dans les affections hépatiques ; 3° applications dissidentes de l'insuline. Nous reviendrons également plus loin sur ces conclusions.

Le grand nombre et la diversité des affections dans lesquelles on a employé l'insuline ne manque pas de surprendre et de provoquer un certain scepticisme sur la si grande extension d'une thérapeutique dont nous allons maintenant rapporter l'emploi au cours des diverses affections.

Les cures d'engraissement. — Emile Aubertin (2) considère comme indication principale des cures d'engraissement par l'insuline, les cas de maigreur constitutionnelle avec asthénie, de ptose viscérale non fixée, d'anorexie d'habitude par sous-alimentation. Dans les états de surmenage et de convalescence, l'indication serait moins formelle.

Etienne May et F. Layani (3) ont employé avec succès l'insuline dans un cas de maigreur extrême avec troubles menstruels, survenu chez une jeune fille au moment de la puberté. L'insuline a provoqué une grosse reprise de poids, mais est restée sans action sur le métabolisme de base qui reste diminué et sur les troubles menstruels persistants. La thérapeutique thyroïdienne et ovarienne a amélioré ces derniers troubles. May et Layani pensent qu'il s'agissait là d'une « cachexie de croissance » qu'ils considèrent comme un syndrome pluriglandulaire dont chaque déficit glandulaire réclame sa thérapeutique spécifique.

Dans les états de dénutrition chronique du nourrisson, Aubertin (4) dit que la thérapeutique insulinique est sans grand intérêt, les résultats favorables exceptionnels. Il considère d'ailleurs la méthode non exempte de danger, à cause des accidents hypoglycémiques.

Rappelons à ce propos les résultats favorables qu'ont obtenus, il y a déjà plusieurs années, Lesné et Mlle Dreyfus-Sée, Nobécourt et Max Lévy, chez des nourrissons hypotrophiques. Bertoye (4), dans une toute récente communication, annonce également des succès chez des nourrissons hypotrophiques. L'insuline a été administrée tous les deux jours à

(1) MONASTERIO et CAMPESE, *La Riforma medica*, n° 10, 14 avril 1930.

(2) EMILE AUBERTIN, *Rapport au Congrès français de médecine*, Liége.

(3) ET. MAY et F. LAYANI, *Soc. méd. hôp.*, 20 février 1929.

(4) EMILE AUBERTIN, *Rapport au Congrès français de médecine*, Liége.

(5) P. BERTOYE, *Soc. méd. hôp. de Lyon*, 13 janvier 1931.

raison d'une unité par kilogramme de poids, et cela pendant un mois.

La cure d'engraissement insulinique dans la tuberculose a fait l'objet de controverses. Aubertin (1) dit que l'existence d'une forme fébrile est une contre-indication absolue. En tout cas, il invite à la plus grande prudence dans le maniement de cette thérapeutique dans la tuberculose.

Fr. Combemale, Ch. Gernez et A. Breton (2) donnent les mêmes contre-indications. En plus, il insiste sur le fait que même chez des malades apparemment stabilisés, il faut craindre que l'insuline ne déclenche une poussée évolutive redoutable.

Ulcère de l'estomac. — E. Aubertin (3) signale qu'on a rapporté de nombreux succès de la médication insulinique dans les ulcères digestifs. Il fait des réserves dans l'appréciation des résultats dans une affection dont on connaît les améliorations spontanées.

A. Cade et Ph. Barral (4 et 5), rappelant les guérisons obtenues par Feissly, Goyena, Horowitz, donnent leurs résultats personnels portant sur 25 malades. Dans un nombre important de cas, ils ont obtenu une disparition rapide des phénomènes douloureux, sans que leur expérience personnelle leur ait permis de parler de guérison vraie. En tant que posologie, ils proposent de faibles doses : 15 unités par jour en série de vingt à vingt-cinq jours. Ces auteurs pensent que les effets sont dus à l'action de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone. Néanmoins, le mécanisme d'action reste discutable. Ils ont toujours constaté que l'acidité gastrique ne diminuait pas sous l'influence de la médication insulinique.

F. Lœning (6) a étudié la physiologie de la thérapeutique insulinique dans les ulcères digestifs. Il pense que les spasmes de la musculature stomacale interviennent dans la pathogénie des ulcères. La thérapeutique insulinique dans l'ulcère agirait en enrichissant le sang en glycogène, ce qui agirait favorablement sur la spasmophilie qui constitue la base constitutionnelle de l'ulcère. Afin d'obtenir cet effet, il importe avant tout que le traitement insulinique n'aboutisse pas à l'hypoglycémie qui entraîne une excitation vagale de l'estomac. Le but principal de la thérapeutique insulinique est d'obtenir une charge en glycogène du foie, donc il importerait de donner parallèlement de fortes quantités d'hydrates de carbone. En fin de compte, le traitement par l'insuline serait, ainsi exécuté, une façon d'utiliser les effets antispasmodiques du sucre, la spasmodicité étant la cause principale de l'ulcère.

Affections cardio-vasculaires. — *L'action hypotensive de l'insuline* a donné lieu à de très vives discussions qui touchent la nature même de l'élément hypotenseur. Pierre Gley et Kisthinios (7) ont isolé du pancréas, après élimination de la substance hypoglycémiante proprement dite, une autre substance privée de pouvoir hypoglycémiant, mais conservant ses propriétés hypotensives. Dosant physiologiquement cette substance, ils seraient parvenus à la mesurer en unité hypotensive (quantité de substance qui, injectée à un lapin brusquement dans la veine jugulaire, provoque juste un abaissement de pression appréciable sur le tracé).

Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et Cachera (8), étudiant le produit isolé par Gley et Kisthinios, combattent son existence réelle et son efficacité. Ils attribuent son action hypotensive minime à la présence de peptones, de choline et de substances histaminiques. Ils affirment sa non-efficacité en injections sous-cutanées. La notion d'unité clinique hypotensive ne saurait être retenue, selon ces auteurs.

Pierre Gley et Kisthinios, répondant à cette objection par l'exposé d'une série d'expériences personnelles, et d'autres auteurs (Pachon, Sarate, Vincent et Curtis) concluent que l'action hypotensive d'organes n'est due ni à la choline ni à l'histamine.

Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et René Cachera, discutant les arguments de P. Gley et Kisthinios, maintiennent intégralement leurs conclusions précédentes, et P. Gley et P. Kisthinios, dans un article ultérieur, restent également sur leurs positions.

Dans cette question si âprement controversée quelle est l'opinion d'autres auteurs ? René Legrand et Legillon (9) n'obtiennent nullement en clinique d'action hypotensive durable par l'extrait hypotensif en dehors d'un effet transitoire et faible. G. Bickel (10) partage l'opinion de Villaret et de ses collaborateurs et n'attribue à l'extrait hypotensif qu'un rôle hypotenseur direct peu important. Même opinion de O. da Rima (11).

D'autres auteurs se sont efforcés de démontrer que l'action hypotensive de l'extrait pancréatique est une propriété commune à de nombreux extraits d'organes, ainsi Georges Boivin (12), R. Fontaine et A. Jung (13).

Cette discussion sur l'action hypotensive de l'extrait pancréatique de Gley et Kisthinios mise à part, il reste le fait de l'action hypotensive de l'insuline proprement dite plus ou moins accusée, suivant peut-

(1) EMILE AUBERTIN, *Rapport au Congrès français de médecine*, Liège.

(2) COMBEMALE, GERNEZ et BRETON, *Annales de médecine*, nº 5, déc. 1929.

(3) EMILE AUBERTIN, *Rapport au Congrès français de médecine*, Liége, 1930.

(4) A. CADE et PH. BARRAL, *Acad. méd.*, 18 février 1930.

(5) A. CADE et PH. BARRAL, *Congrès français de médecine*, Liège, 1930.

(6) F. LŒNING, *Klin. Woch.*, nº 12, 22 mars 1930.

(7) P. GLEY et KISTHINIOS, *Presse médicale*, nº 79, 2 octobre 1929.

(8) MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et CACHERA, *Presse médicale*, nº 39, 15 mai 1929.

(9) R. LEGRAND et LEGILLON, *Réunion médico-chirurgicale de Lille*, 27 mai 1929.

(10) G. BICKEL, *Congrès français de médecine*, Liège.

(11) G. DA RIMA, *La Rassegna di clin. therap. e sc. aff.*, 1930.

(12) G. BOIVIN, *Soc. de biol.*, 4 mai 1929.

(13) C. FONTAINE et A. JUNG, *Annales de médecine*, nº 4

être son degré de purification. Cette action générale est admise par Bickel (1), mais il ne pense pas qu'elle soit l'élément capital de l'action de l'insuline dans l'hypertension artérielle et pense plutôt qu'il s'agit d'une action trophique sur les tuniques artérielles. Ainsi, par voie détournée, l'insuline pourrait agir sur l'hypertension.

Dans les artérites oblitérantes, dans les gangrènes spontanées des membres, Bickel signale dans l'ensemble des résultats satisfaisants du traitement insulinique.

Dans l'angine de poitrine, Bickel n'a pas obtenu des résultats aussi universellement favorables que Vaquez et ses élèves, mais néanmoins signale des résultats intéressants obtenus par la médication insulinique.

Vaquez, Giroux et Kisthinios (2) ont obtenu des résultats remarquables, avec l'extrait pancréatique de Pierre Gley et Kisthinios dans l'angine de poitrine.

L'insuline a été préconisée dans la *défaillance cardiaque*. Bickel, d'après son rapport, pense qu'il est indubitable qu'à faibles doses, en combinaison avec du glucose, l'insuline provoque des modifications favorables dans l'utilisation du sucre sanguin par le myocarde. Cette thérapeutique a donné de bons résultats à Bickel, qui a vu disparaître des accidents d'asystolie.

Lœper, Lemaire et Degos (3) ont également obtenu de très bons résultats dans des cas d'asystolie. La dose employée a été de 5 à 10 unités d'insuline associée à l'ingestion de 50 grammes de glucose.

N. Kisthinios et D.-N. Gomez (4) signalent des résultats semblables.

Affections nerveuses. — L'action de l'insuline dans la *maladie de Parkinson* a été étudiée par J. Froment et M. Chambon (5). Le dérèglement du mécanisme automatique des attitudes qu'entraîne la maladie de Parkinson entraîne un état de surmenage dont l'aboutissant est la cachexie parkinsonienne. Cette complication serait évitée par l'insuline.

En plus, l'insuline agirait en diminuant l'état de contracture ; elle aurait également une action favorable sur les séquelles psychiques de l'encéphalite. Dans les formes tenaces de l'encéphalite, Froment et Chambon ont également eu des résultats favorables de cette médication.

L'action de l'insuline se ferait avant tout sur le muscle intervenant sur le cycle glucose, glycogène, acide lactique.

(1) O. Bickel, *Congrès français de médecine*, Liège.

(2) Vaquez, Giroux et Kisthinios, *Presse médicale*, n° 79, 2 octobre 1929.

(3) Lœper, Lemaire et Degos, *Congrès français de médecine de Liége*, 1930, et *Presse médicale*, n° 81, 1930.

(4) Kisthinios et D.-N. Gomez, *Presse médicale*, n° 81, 1930.

(5) J. Froment et M. Chambon, *Journ. méd. de Lyon*, n° 256, 5 septembre 1930.

J.-A. Barré (6) a guéri par l'insuline des crises d'hypersomnie *chez un thomsonien*. La médication insulinique a dû être suspendue, ayant abouti ensuite à l'insomnie.

Hyperthyroïdie. — Le Fèvre de Arric (7) signale que des cas favorables ont été enregistrés dans des cas de maladie de Basedow. Goffin et J. Slosse (8) ont obtenu des améliorations notables contrôlées par le métabolisme basal. Bruhl (9) signale également de bons résultats. Labbé (10), dans des diabètes chez le basedowien, n'a jamais constaté une amélioration du Basedow par l'insuline qui, par ailleurs, réagissait sur le diabète favorablement.

Dans l'ensemble, peu d'éléments convaincants sur l'emploi de l'insuline dans l'hyperthyroïdie.

Ménorragies. — L'action de l'insuline dans les ménorragies a été signalée par Vogt et par Cotte (11). Nous-mêmes avons obtenu des résultats très favorables dans quelques cas de ménorragie essentielle.

Anémie pernicieuse. — Le Fèvre de Arric dit que les avis sont contradictoires. Il pense que, dans certains cas, la méthode de Walinski (insuline et transfusion) pourrait avec avantage remplacer la méthode de Whipple. L. Varga (12) a obtenu des résultats favorables dans 8 cas par l'injection de 30 à 40 unités, deux fois par jour. Ce traitement a été plusieurs fois associé à un traitement hépatique ou arsenical.

Acidoses. — Marañon (13) insiste sur la distinction qu'il importe de faire entre les acidoses hypoglycémiques et les acidoses hyperglycémiques. Dans le cadre des acidoses hypoglycémiques rentrent les acidoses des états d'inanition, des addisoniens, de la grossesse, les acidoses post-opératoires, les acidoses des hépatiques, des vomissements acétonémiques des enfants, des hyperthyroïdiens.

De telles acidoses pourraient également s'observer à la suite d'administration d'insuline et même chez le diabétique par un mécanisme où interviendrait l'épuisement des réserves de glycogène.

La conclusion pratique de cette distinction entre acidose hypoglycémique et acidose hyperglycémique est que l'insuline n'est pas à elle seule un traitement de l'acidose comme elle l'est de l'hyperglycémie. Les acidoses hypoglycémiques ne doivent pas être traitées par l'insuline, mais par l'administration des hydrates de carbone.

Affections hépatiques. — Le Fèvre de Arric (14)

(6) J.-A. Barré, *Réunion neurologique de Strasbourg*, 8 juin 1929.

(7) *Congrès français de médecine*, Liége, 1930.

(8) Goffin et J. Slosse, *Soc. chir. hôp. de Bruxelles*, 23 mars 1929.

(9) *Congrès français de médecine*, Liége, 1930.

(10) M. Labbé et G. Dreyfus, *Paris médical*, n° 18, 4 mai 1929.

(11) Cotte, *Presse médicale*, février 1928.

(12) L. Varga, *Deutsche med. Woch.*, n° 11, 15 mars 1929.

(13) Marañon, *Presse médicale*, 24 décembre 1930.

(14) Le Fèvre de Arric, *Congrès français de médecine* Liége, septembre 1930.

rapporte que le traitement insulinique aurait donné d'heureux résultats dans diverses affections du foie. Mais il reste plus réservé au sujet de l'action de l'insuline sur l'ictère.

L'insuline en chirurgie en dehors du diabète. — Tavernier et Barral (1) ont obtenu de bons résultats avec l'insuline, dans des cas de plaies atones. Le Fèvre de Arric rappelle la valeur de l'insuline dans le traitement des accidents post-opératoires, avec syndrome d'acido-cétose. Par contre, dans des accidents post-opératoires non accompagnés d'acidose, il déconseille ce traitement qui a été préconisé par d'autres.

L'insulinothérapie dans des affections diverses. — Le Fèvre de Arric signale dans son rapport toutes les affections qui ont été traitées par l'insulinothérapie. On aurait obtenu ainsi des résultats favorables dans les vomissements incoercibles de la grossesse en luttant contre l'acidose, dans l'éclampsie gravidique où il considère cette thérapeutique comme problématique, dans les dermatoses pour utiliser l'influence eutrophique de l'insuline.

Il ressort de l'ensemble des innombrables essais d'insulinothérapie en dehors du diabète, qu'à l'heure actuelle de nombreuses recherches sont encore nécessaires pour préciser et probablement restreindre les indications de cette thérapeutique.

Il sera bon d'être très circonspect pour l'emploi de l'insuline en dehors du diabète, car les accidents peuvent toujours être à craindre.

V. — Syndromes hypoglycémiques.

A. **Dans le diabète.** — Un certain nombre d'auteurs (2) ont à différentes reprises signalé des accidents hypoglycémiques survenant inopinément chez des diabétiques dont le traitement était jusque-là bien supporté. Pr. Merklen, W. Wolf et Adnot (3) rapportent l'observation d'un de leurs malades chez lequel il fallut progressivement diminuer les doses d'insuline. Il y eut chez ce malade une période où il fut extrêmement difficile de trouver la dose d'insuline et le régime aptes à empêcher ces crises d'hypoglycémie sans que la glycémie et la glycosurie *s'élèvent.* Les crises d'hypoglycémie survenaient tout à fait inopinément. Les crises d'hypoglycémie intenses revêtaient l'aspect d'épilepsie à type maniaque. Elles cédaient facilement à l'ingestion de glucose. Les auteurs, envisageant la pathogénie de ces accidents, rejettent l'idée d'un titrage irrégulier de l'insuline, envisagent la possibilité éventuelle d'une irrégularité d'absorption, mais s'arrêtent particulièrement à l'hypothèse de modifications fonctionnelles des îlots de Langerhans. Ils signalent avoir constaté toujours un parallélisme entre le taux de la glycémie et l'apparition des accidents hypoglycémiques.

La non-concordance entre le taux de la glycémie et l'apparition des accidents cliniques d'hypoglycémie a été signalée à plusieurs reprises par des auteurs américains et français (Rathery, Labbé, Guy-Laroche). Inversement, S. Maddock et H. Trimble (4) ont pu observer un sujet chez lequel un abaissement de la glycémie à 0,36 p. 1 000 ne s'accompagnait d'aucun symptôme clinique. Peters et Rabinowitch (5) auraient observé un cas de diabète traité par l'insuline et resté aglycémique pendant six heures sans qu'aucun symptôme n'apparaisse. Il s'agirait là de véritables hypoglycémies silencieuses.

On peut rapprocher de ces faits les hypoglycémies chroniques que signale P.-J. Cammidge (6) avec taux inférieurs à 0,70 p. 1 000 et ne s'accompagnant parfois d'aucun symptôme clinique, s'accompagnant d'autres fois soit de vomissements, soit de troubles nerveux fonctionnels divers.

L'effet de l'insuline sur la glycémie serait, selon Buschke (7) différent dans les cas de diabète grave et dans les cas de diabète bénin. Dans les premiers, la chute de la glycémie serait plus rapide et la réascension de même; dans les seconds, ces oscillations seraient beaucoup plus atténuées.

B. **Le coma insulinique.** — La symptomatologie du coma insulinique est aujourd'hui bien connue. Signalons seulement qu'Arcy Hart et Hilda Price Bond (8) ont observé l'existence assez curieuse d'un signe de Babinski. Son pronostic est relativement bénin.

L'un de nous n'en a observé au cours du diabète aucun cas mortel. Joslin en signale 4, Campbell et Macleod 2, Heimann, Troisien et Hirsch Kaufmann, 2, Rosendaehl, 1, Dahl et Woaddyalf, 2. Le plus souvent, il s'agissait dans ces cas de diabète compliqué par une maladie de Basedow, pancréatite, alcoolisme aigu, état d'inanition antérieur. D'autres fois, il faut incriminer l'imprudence des malades négligeant d'ingérer les hydrates de carbone prescrits.

Rathery et Sigwald (1) ont rapporté un cas de coma insulinique *en dehors du diabète.* Il s'agissait d'une malade tuberculeuse non diabétique traitée par l'insuline pour des vomissements incoercibles et qui fut amenée à l'hôpital en plein coma insulinique. Un traitement immédiat et énergique (glucose, adrénaline) n'arriva pas à la sauver. La glycémie à l'entrée de la malade était à 0,20 p. 1 000; malgré sa

(1) TAVERNIER et BARRAL, *Société de chirurgie de Lyon*, 19 décembre 1929.

(2) M. LABBÉ, *Soc. méd. hôp.*, 25 juin 1926. — BAUDOUIN, *Ibid.* — M. LABBÉ, *Ibid*, 23 mars 1928. — GUY-LAROCHE, *Ibid.* — VEDEL, VIDAL et CHAPTAL, *Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, mai 1928.

(3) PR. MERKLEN, WOLF et A. ADNOT, *Soc. med. hôp.* 25 janvier 1929.

(4) S. MADDOCK et H. TRIMBLE, *Journ. of Amer. med. Assoc.* n° 9, 1er septembre 1928.

(5) PETERS et I.-M. RABINOWITCH, *Amer. Jour. med. sc.*, juillet 1930.

(6) P.-J. CAMMIDGE, *Brit. med. Journ.*, 3 mai 1930.

(7) FRANZ BUSCHKE, *Klin. Woch.*, n° 21, 25 mai 1929.

(8) ARCY HART et HILDA PRICE BOND, *Brit. med. Journ.*, n° 3567, 18 mai 1928.

(9) F. RATHERY et SIGWALD, *Soc. méd. hôp.*, 21 novembre 1930.

réascension à 1 gr, 49 p. 1000, la mort survint. La réserve alcaline était à 71 à l'entrée. L'autopsie ne permit pas de faire de constatations pouvant expliquer le coma. Les injections d'insuline avaient été chaque fois accompagnées d'administration de glucose en quantité convenable. Rathery et Sigwald insistent sur l'importance du dosage du sucre du sang pour le diagnostic du coma insulinique.

Aubertin (1) nous a reproché dans des termes qui nous ont quelque peu étonnés d'avoir publié notre cas précédent. Il estime, que « de tels faits sont de nature à accroître les craintes qu'il est déjà si fréquent de rencontrer chez les malades relevant de l'insulinothérapie et aussi chez les médecins qui hésitent à avoir recours à cette méthode ». Nous avouons ne pas comprendre de pareils arguments. Il est toujours utile de mettre le médecin en garde, dans des publications parues dans des sociétés scientifiques, contre les dangers résultant d'une médication. Rien ne sert de mettre la vérité sous le bandeau.

Nous estimons qu'on utilise beaucoup trop l'insuline sans indications précises. On ne dira jamais assez que l'insuline, tout en étant un médicament merveilleux, doit être employée avec prudence et circonspection, sinon on peut voir survenir de véritables désastres.

C. **Syndromes hypoglycémiques par hyperinsulinisme spontané.** — A côté des accidents hypoglycémiques dus à l'injection d'insuline, il faut signaler l'existence d'accidents survenus spontanément à la suite d'une exagération de la sécrétion insulinique. On en doit la première observation à Allan Power et Robertson en 1927, et depuis, une série d'auteurs américains en ont rapporté d'autres (2). Ces manifestations se présentent au point de vue clinique, dans les cas typiques, de la façon suivante : il s'agit de sujets le plus souvent entre quarante et soixante ans se plaignant de douleurs épigastriques, présentant parfois un engraissement notable et qui accusent spontanément des crises hypoglycémiques typiques avec glycémie basse. Ces crises cèdent à l'ingestion de sucre mais, en l'absence de ce traitement, peuvent aller jusqu'au coma hypoglycémique. L'autopsie a montré dans de pareils cas l'existence d'une tumeur pancréatique sous forme d'un adénome à cellules langerhansiennes. Signalons en plus que dans le cas d'Allen il y avait, à l'autopsie, une grosse surcharge du foie en glycogène. Cette constatation est extrêmement intéressante au point de vue physio-pathologique.

Peu après les premières observations, d'autres furent publiées, principalement par Finnery et Finnery, Howland, Campbell, Maltby et Robinson, Allan-Bock et Judd où, en présence d'un pareil syndrome, un traitement chirurgical a été tenté (1). On pratiqua des pancréatomies partielles et le succès de ces interventions fut remarquable, surtout dans les cas où l'intervention montra une tumeur pancréatique qui, encapsulée, put être enlevée facilement

(1) E. AUBERTIN, *Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux*, 7 décembre 1930.

(2) F.-N. ALLAN, *Arch. of int. med.*, juillet 1929. — MAC CLENAHAM et G. NORRIS, *Amer. Journ. of med. sc.*, janvier 1929. — THALHEIMER et F. D. MURPHY, *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 14 juillet 1928.

(3) M.-T. FINNERY et J.-W. FINNERY, *Ann. of Surgery*, septembre 1928. — G. HOWLAND. CAMPBELL, E.-J. MALTBY et ROBINSON, *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 31 août 1929. — F. ALLAN, W. BOEK et JUDD, *Ibid.*, 12 avril 1930.

VI. — Physiopathologie du diabète et physiologie du métabolisme hydrocarboné.

A. **Diabète expérimental.** — Macleod (4), par suppression d'insuline, a sacrifié deux chiens dépancréatés depuis quatre ans. Il n'a constaté chez ces animaux aucune des manifestations qu'on attribuerait à l'hyperglycémie, telles que artériosclérose ou néphrite.

Rappelons, à ce propos, que Hédon sur un chien dépancréaté — mort spontanément après cinq ans de survie — avait constaté des lésions de néphrite avec sclérose rénale.

L'une des deux chiennes de Macleod mit bas six petits chiens dont trois vivants, qu'elle allaita normalement.

B. **Glycogène et insuline.** — Ces dernières années ont été marquées par de nombreux travaux sur cette question.

Cori-Cori et Golz dans leurs expériences sur les lapins avaient conclu que l'insuline, tantôt diminue, tantôt augmente l'excrétion du sucre par le foie.

Nina Kotschneff constate chez le chien une diminution du sucre sus-hépatique dans l'hypoglycémie insulinique.

Les seules conclusions qui paraissent s'imposer des recherches précédentes, celles de Simonnet (chez le chien), celle de Hepburn, Mac Cormick, Latchford et Macleod, c'est que pendant l'hypoglycémie insulinique, la glycémie sus-hépatique se trouve toujours égale ou supérieure à la glycémie artérielle.

La question à savoir si l'insuline provoque une charge en glycogène du foie a été extrêmement discutée et a donné lieu à des assertions très contradictoires.

Mac Cormick et Macleod ont affirmé que l'insuline diminuait la charge en glycogène du foie. Cori et Cori ont donné d'abord une opinion contraire, puis se sont ralliés ensuite aux conclusions de Mac Cormick. Goldblatt a constaté une augmentation du glycogène hépatique chez les jeunes lapins sous l'influence de l'insuline.

Il est impossible ici de rappeler ces nombreux travaux et d'exposer les discussions se rapportant à ces résultats divers.

H.-Chr. Geelmuyden, dans un important travail d'ensemble (5), qui contient d'ailleurs une bibliographie abondante, fait une étude critique des re-

(4) MACLEOD, *The Lancet*, n° 5582, 23 août 1930.

(5) H. CH. GEELMUYDEN, *Ergebnisse der Physiologie*, Munich, 1930.

cherches qui ont été faites sur la question du glycogène hépatique sous l'influence de l'insuline, étude dans laquelle les travaux français paraissent un peu négligés.

Geelmuyden apporte la conclusion suivante au terme de son étude : malgré les travaux contradictoires, il paraît établi que l'insuline favorise la formation du glycogène hépatique. Ce fait a été mis en évidence chez des chiens dépancréatés, phlorizinés et chez des chiens normaux.

L'un de nous avec Kourilsky, Mlle Gibert et Laurent a entrepris une série de travaux sur ces questions du métabolisme glucidique du foie.

Ces recherches ont fait l'objet d'une suite de communications au cours de l'année dernière, à la Société de biologie et à l'Académie des sciences (1).

L'exposé de ces travaux se retrouve dans un travail d'ensemble de Rathery et Kourilsky (2) : deux mémoires importants qui se rapportent à un long ensemble de recherches concernant le métabolisme hydrocarboné du foie.

Reprenant des travaux déjà anciens, et que la découverte de l'insuline a fait un peu oublier, ces auteurs ont voulu préciser le rôle et la part du facteur hépatique dans l'éclosion du syndrome diabétique.

L'objectif des recherches posé, les auteurs se sont attachés à résoudre divers problèmes et, en particulier, à étudier l'action de l'insuline sur le foie normal et sur le foie de l'animal diabétique.

Les recherches ont été ainsi sériées :

I. Etude des perturbations qui se produisent, dans le métabolisme hydrocarboné du foie, chez l'animal normal corrélativement à la chute de la glycémie engendrée par l'insuline.

II. Comparaison des phénomènes enregistrés chez l'animal normal avec les phénomènes consécutifs à une perturbation provoquée du métabolisme hydrocarboné du foie.

Les auteurs ont tenu à accumuler un très grand nombre d'expériences afin de surmonter les irrégularités inévitables des résultats dans des travaux toujours hérissés de difficultés.

Les recherches ont été faites selon cette technique : Les chiens ont été chloralosés. Puis on a effectué des prises de sang fréquentes pour étudier la glycémie dans le circuit hépatique d'une part, dans le circuit périphérique d'autre part. Des prélèvements de foie et de muscle ont été effectués pour doser le glycogène.

De cet ensemble très méthodique et complet de recherches, se dégagent un certain nombre de faits qui ont permis à Rathery et Kourilsky d'apporter sur cette question d'intéressantes précisions et de formuler quelques hypothèses.

(1) *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1930 : CIII, 305-306 ; CIII, 378-380 ; CIII, 376 78 ; CIII, 472-474 ; CIII, 474-475 ; CIII, 755 ; CIII, 864 ; CIII, 307-308. — *Académie des sciences*, 17 février 1930.

(2) F. RATHERY et KOURILSKY, *Annales de physiologie et de physico-chimie biologique*, t. IV, nº 1, 1930.

Rathery et Kourilsky rappellent tout d'abord les données classiques au sujet des deux systèmes glycémiques : le *système hépatique* comprenant les glycémies respectives de la veine sus-hépatique et de la veine porte ; le *système périphérique* comprenant le sang artériel et le sang veineux périphérique.

Les travaux de Rathery et Kourilsky confirment le taux élevé de la glycémie sus-hépatique par rapport à la glycémie porte. Ils montrent des différences normales de valeur très sensibles. Ces différences subissent des modifications causées par des agressions expérimentales : mais l'écart entre les deux glycémies est toujours dans le même sens.

Ces auteurs précisent le fait que la glycémie porte est, de beaucoup, la plus basse de toutes les glycémies. Ce fait persiste en cas d'hypoglycémie insulinique. Dans l'organisme normal, la glycémie sus-hépatique est la plus élevée des glycémies.

Rathery et Kourilsky se sont demandé si les deux systèmes glycémiques étaient dépendants l'un de l'autre : le foie enlevé, la glycémie s'est effondrée. Le foie s'avère donc indispensable au maintien de la glycémie périphérique.

Rathery et ses collaborateurs ont ensuite abordé un intéressant problème, à savoir quels sont les éléments régulateurs qui interviennent entre les deux systèmes glycémiques et si le glycogène hépatique est un intermédiaire nécessaire entre les deux systèmes.

Ces auteurs apportent là des conclusions importantes :

a. La glycémie se maintient normale ou même reste supérieure à la normale alors que le glycogène hépatique s'effondre ;

b. La recharge de la veine sus-hépatique en sucre persiste alors même que le glycogène hépatique s'est effondré ;

c. Il y a une indépendance manifeste entre les variations du taux du glycogène hépatique et celles des différentes glycémies périphériques.

Elevant ou abaissant expérimentalement les glycémies par le jeûne, la phlorizine, la dépancréatation, Rathery et ses collaborateurs n'ont pu constater aucun parallélisme entre les variations des glycémies périphériques et du glycogène hépatique ;

d. Les auteurs ont noté également une indépendance entre le taux du glycogène hépatique et le taux de la glycémie chez le chien dépancréaté et chez le chien phloriziné.

Etudiant ensuite le glycogène hépatique et le glycogène musculaire, Rathery et Kourislky constatent que le glycogène musculaire est plus fixe, plus stable que le glycogène hépatique.

Un troisième ordre de recherches, faites par Rathery et ses collaborateurs, a eu pour objet l'étude des effets de l'insuline sur les glycémies et le glycogène dans les trois à cinq premières heures suivant l'injection.

Rathery et Kourilsky notent chez l'animal normal une baisse glycémique simultanée et générale pro-

portionnellement plus forte dans le circuit périphérique que dans le circuit hépatique; chez l'animal dépancréaté, une hausse de la glycémie simultanée et générale proportionnellement plus forte dans le circuit périphérique que dans le circuit hépatique, donc dans le même sens que chez l'animal normal.

L'insuline provoque chez l'animal normal, dans les dix premières minutes, une *poussée d'hyperglycémie*. Mais cette action est de courte durée. Le fait n'existe pas chez le chien phloriziné. Les auteurs pensent que, là encore, le glycogène ne doit pas jouer un rôle important en ce qui concerne la libération du sucre par le foie.

L'action de l'insuline sur le glycogène hépatique se montre rapide et de sens variable. Sur le glycogène musculaire, l'insuline provoque un abaissement constant.

Des différentes données fournies par leurs recherches, ces auteurs concluent qu'on est autorisé à admettre l'hypothèse d'un autre élément que le glycogène, élément qui se trouverait dans le foie et qui intervient dans la régulation des glycémies et le mécanisme hydrocarboné. Les auteurs ne veulent préjuger en rien de la nature de cet élément, ni de ses propriétés.

Pour Rathery et Kourilsky, le glycogène ne paraît pas devoir être considéré comme une étape nécessaire des substances hydrocarbonées dans l'organisme permettant d'assurer le jeu normal des glycémies, dont le taux se maintient normal même avec la disparition presque complète du glycogène hépatique et musculaire.

La recharge du sang en sucre se produit surtout dans le foie et est indépendante du taux du glycogène hépatique. Le foie intervient donc autrement que par son glycogène. Et les auteurs posent le problème d'une autre substance hydrocarbonée intermédiaire.

Hoët, dans son rapport au Congrès de Liége, se basant sur des expériences anciennes faites avec Dale, Best et Marks, sur des travaux de Cot et enfin sur des recherches de Frank Nothman et Wagner, estime qu'il est définitivement établi que l'insuline injectée à doses non toxiques parallèlement à l'injection de sucre provoque une augmentation du glycogène hépatique chez le sujet normal. Or, d'après les travaux récents, il paraît bien que les résultats sont tout opposés et en cela conformes à ceux décrits par Rathery et Kourislsky.

Basil Corkill (1), essayant de confirmer les expériences de Goldblatt sur le lapin, montrant l'augmentation de glycogène du foie à la suite d'insuline chez le lapin normal, trouve des différences essentielles suivant les animaux : chez le lapin, augmentation; chez le furet, la souris, le poulet, diminution. D'autre part, Hans Molitor et Pollak (2) notent une diminution des hydrates de carbone totaux et parfois même une baisse avec des quantités d'insuline minimes.

Rathery, Mlles Gibert et Y. Laurent étudient les variations du glycogène hépatique après injection d'insuline à doses faibles ou fortes avec ou sans prise de sucre. D'autre part, ils recherchent les variations non plus précoces, mais tardives (3), chez le chien normal et dépancréaté ; ils maintiennent leurs conclusions précédemment émises.

Nous conclurons que l'insuline a une action constante sur la glycémie, mais variable sur le glycogène, et que les variations de la glycogenèse hépatique, phénomène inconstant, ne sauraient expliquer le mode d'action de l'insuline.

Le phénomène capital qui ressort des recherches de Rathery et de ses collaborateurs, c'est que, dans la formation de sucre par le foie, le glycogène n'est certainement pas le seul intermédiaire. Ces recherches ont conduit également à des données importantes, relatives au rôle respectif du glycogène musculaire et hépatique, sur lesquelles nous ne pouvons nous étendre.

C. **Métabolisme des graisses.** — La formation de sucre à partir des graisses reste toujours discutée.

H.-Chr. Geelmuyden, dans l'ouvrage que nous avons déjà signalé, conclut que ce mécanisme existe certainement et il étaye cette affirmation par les travaux de Chaikoff et J.-J. Weber (4) et sur les *Diabetes Studien* déjà anciennes de Petren.

A propos du métabolisme des graisses, il est intéressant de signaler les recherches de Peter Heinbecker (5) chez les Esquimaux.

Heinbecker rappelle qu'une combustion d'un minimum d'hydrates de carbone est indispensable pour éviter l'acidose cétogène. Le régime des Esquimaux comprend presque exclusivement des graisses et des protéines animales et un pourcentage minime de glucides. Chez un homme des régions tempérées, ce régime aboutirait à la cétose.

Heinbecker conclut de l'examen du quotient respiratoire au cours du jeûne chez les Esquimaux qu'on peut penser à une conversion des graisses en hydrates de carbone.

Heinbecker pense qu'il existerait dans l'organisme animal deux mécanismes de combustion des graisses, dont l'un implique la combustion simultanée des glucides.

D. **Métabolime basal dans le diabète.** — Gondard (6) a repris chez l'homme, après les belles recherches de L. Hédon chez le chien, l'étude du métabolisme basal dans le diabète.

Dans les formes d'intensité légère et moyenne, les échanges gazeux du métabolisme basal sont normaux. Dans le diabète grave, il y a augmentation du métabolisme basal, plus 22 à 32 p. 100 d'élévation

(1) *The biochemical Journal*, 1930, V, XXIV, n° 3.

(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. CLIV, cahier 4/6.

(3) *Soc biol.*, 14 juin et 19 juillet 1930.

(4) CHAIKOFF et J.-J. WEBER, *Journal of biol. ch.*, t. LXXVI, p. 813, 1928.

(5) PETER HEINBECKER, *J. biol. ch.*, t. LXXX, p. 461, décembre 1928.

(6) TH. GONDARD, *Thèse de Montpellier*, 1930.

des échanges gazeux. L'insuline abaisse les échanges gazeux et la dépense calorique. Cette modification du métabolisme basal permettrait, pour Gondard, de distinguer le diabète grave du diabète bénin, le diabète justiciable de l'insuline de celui où son emploi est inutile. De plus, le quotient respiratoire dans le diabète grave est très bas (0,73), il augmenterait sous l'influence de l'insuline.

Les recherches que nous poursuivons depuis plusieurs années sur cette question avec M. et Mme Plantifol ne nous donnent pas des résultats aussi schématiques et nous nous refusons encore, quant à nous, de donner des conclusions.

Influence de l'insuline sur le quotient respiratoire. — H.-Ch. Geelmuyden (1), dans un tout récent travail d'ensemble, étudie l'influence de l'insuline sur le métabolisme respiratoire. Après analyse critique des travaux faits sur cette question, il apporte les conclusions suivantes : L'insuline ne produit pas d'effet direct sur la combustion des hydrates de carbone. Elle n'augmente pas le métabolisme total et la production de chaleur. Mais, par contre, l'insuline peut indirectement influencer la combustion des hydrates de carbone et la production de chaleur. Elle peut accélérer la combustion des hydrates de carbone en mettant en marche des processus intermédiaires, tels qu'efforts musculaires (convulsions), ou synthèse de graisse ou de glycogène. Elle peut provoquer des réactions du côté de la régulation endocrino-nerveuse du métabolisme qui peuvent accélérer ou ralentir les oxydations. Cette dernière circonstance explique les résultats divergents obtenus par les auteurs qui ont étudié les modifications du quotient respiratoire sous l'influence de l'insuline. L'effet typique de l'insuline paraît être un ralentissement de la formation d'hydrates de carbone à partir des substances non hydrocarbonées. Ainsi l'organisme serait réduit à combiner les hydrates de carbone préformés, unique source d'énergie dont il dispose. Ce type de l'action de l'insuline serait exactement l'inverse de ce qui existe dans le diabète, où il y a accélération de la formation de sucre à partir des substances non hydrocarbonées.

(1) H.-CH. GEELMUYDEN, *Ergebnisse der Physiologie*, t. XXXI, 1931.

DIÉTÉTIQUE ET HÉMATOPOIÈSE

PAR

G. MOURIQUAND et Mlle L. WEILL

L'idée d'une influence possible de l'alimentation sur le sang est très ancienne. Elle semble évidente à première vue, et la pâleur est souvent attribuée à la mauvaise nourriture et surtout à son insuffisance. Telle était déjà l'opinion d'Hippocrate, opinion que professe le public d'ailleurs. Les auteurs français et étrangers : Molière, Shakespeare, y font maintes allusions. Mais cette notion était alors tout empirique. Il faut attendre 1840, époque à laquelle Andral et Gavarret établissent un rapport entre la diminution des globules rouges et les états appelés chlorotiques ou anémiques, pour pouvoir entreprendre cette étude de façon plus rationnelle. C'est, en effet, vers le milieu du XIXe siècle que celle-ci est entreprise. On envisage d'abord la quantité : ce sont les travaux de Schulz en 1843, de Chossat, R. Lépine, etc., sur l'inanition. Enfin, plus tard, intervient la notion de qualité : on donne de la viande aux anémiques, puis Fraser en 1894 étudie l'action de la moelle osseuse, Leenhardt montre la grande importance du fer dans l'alimentation, et ces dernières années c'est la découverte de l'action des vitamines sur les organes hématopoiétiques, en particulier de la vitamine C (Thèse de P. Bertoye). A peu près à la même époque ce sont les travaux de l'école américaine avec Whipple, Minot et Murphy, qui étudient la régénération sanguine sous l'influence de différents régimes et établissent ainsi un régime thérapeutique de l'anémie pernicieuse.

Mais ces régimes sont composés d'aliments variés qui sont eux-mêmes de composition très complexe, et il est intéressant de rechercher parmi les éléments entrant dans leur constitution, ceux qui ont l'action la plus importante sur l'hématopoièse. Nous allons donc, par une étude analytique basée sur de nombreux travaux et sur des recherches personnelles, essayer de montrer quelle est la valeur relative des différents éléments qui composent l'alimentation, tout au moins pour les différents éléments que la biochimie permet d'entrevoir actuellement. Nous nous adresserons tout d'abord aux variations quantitatives, puis ensuite aux variations qualitatives de l'alimentation.

A. Variations dans la quantité des aliments. — Il semble logique d'admettre que l'hypo-alimentation et plus encore l'inanition, qui

s'accompagnent d'un certain degré de pâleur, doivent s'accompagner également d'une anémie vraie caractérisée par une hypoglobulie. Les travaux à ce sujet sont innombrables, ils ont été effectués soit expérimentalement chez l'animal, soit sur des jeûneurs professionnels (Panum, Kahan, Hayen et Cadet, Lonca, Zotta et Jonescu, Luciani, Sénator et Müller, Benedict, M. Labbé, etc.). Les résultats ont été contradictoires. Il semble, en effet, d'après nos recherches, que la formule sanguine varie suivant la période du jeûne que l'on envisage : pendant les premiers jours, on observe une diminution du nombre des globules rouges avec mononucléose et augmentation du temps de coagulation ; ultérieurement, vers le deuxième ou le troisième jour, on voit une augmentation progressive des globules rouges et du pourcentage des polynucléaires avec une diminution du temps de coagulation. Chez les hypo-alimentés, les inanitiés partiellement, les phénomènes sont identiques, mais ils se produisent pendant un intervalle de temps plus long et semblent vus « au ralenti ». L'addition au régime d'eau en quantité abondante ne change pas les résultats.

L'étude hématologique ne donne donc que peu d'indications. Les dosages chimiques montrent que le fer du sang est nettement diminué. L'examen histologique de la moelle de sujets inanitiés, comme l'ont fait Roger et Josué et Jolly, montre des lésions profondes, qui doivent troubler l'hématopoièse. Ce qui frappe surtout, c'est la pâleur extrême et de longue durée des inanitiés qui recommencent à manger. Expérimentalement, nous avons pu mettre en évidence une anémie que nous qualifierons d'« anémie de réalimentation » chez des animaux inanitiés pendant quelques jours, puis réalimentés et qui prennent du poids. Cette hypoglobulie a été attribuée à de l'hydrémie (Roger). Cette hydrémie existe, mais elle ne suffit pas à elle seule à tout justifier, car elle n'est que passagère et l'anémie est plus durable. Les lésions de la moelle mettent d'ailleurs très longtemps à disparaître.

Il semble donc que l'inanition et l'hypo-alimentation lèsent la production sanguine. Ces faits, difficilement mis en évidence par les techniques hématologiques habituelles, semblent bien être prouvés par l'étude histologique de la moelle et par l'apparition d'une anémie au cours de la réalimentation. Enfin Mouriquand, Leulier et Mlle Schœn ont montré que les phénomènes étaient plus accentués et plus rapides s'il s'agissait d'une inanition déséquilibrée que dans les cas d'inanition équilibrée, ce qui nous amène à étudier les variations dans la qualité des aliments.

B. **Variations dans la qualité des aliments.** — Nous considérerons successivement les aliments organiques : ternaires et quaternaires, les aliments inorganiques, enfin les vitamines.

a. **Action des aliments organiques.** — Lorsque l'on envisageait seulement les aliments en tant que source d'énergie, on pensait qu'il était possible de remplacer un élément par un autre. C'était le principe de l'isodynamie. Nous allons montrer que son application n'est pas possible non plus dans le domaine de l'hématopoièse.

1° Les hydrates de carbone. — Tous les auteurs, Jenks, Whipple, Hooper et Robscheit, Glanzmann, sont d'accord et admettent que le régime d'hydrocarbonés exclusif est celui qui favorise le moins l'hématopoièse. Ce sont les animaux soumis au régime hydrocarboné exclusif après saignée, qui mettent le plus de temps pour régénérer leur sang. Les hydrocarbonés n'apportent aucun élément à la reconstruction sanguine. Les animaux à ce régime demeurent gras, ont une belle fourrure.

2° Les graisses. — Czerny, Faust et Tallquist, Flury et Schmincke, Beumer montrent que l'excès de graisses dans un régime est générateur d'anémie. Pour Jencks, les animaux soumis à un régime exclusif de graisses régénèrent leur sang après saignée lentement, quoique plus vite que ceux alimentés par des hydrates de carbone. Ils perdent l'appétit. Pour Glanzmann, le régime exclusif de graisses entraîne un arrêt de la croissance avec amaigrissement, vilaine fourrure et anémie très marquée.

Nous avons fait quelques recherches sur l'action d'un excès de graisse sur l'hématopoièse. Nous ne nous sommes pas adressés à un régime exclusif qui joue aussi bien par la carence de nombreuses substances que par l'excès de l'élément employé, mais nous nous sommes servis d'un régime parfaitement équilibré où variait un seul élément, la quantité de graisses, et nous avons pu nous rendre compte que les graisses en excès ont une action anémiante d'autant plus accusée qu'elles sont plus abondantes.

3° Les aliments quaternaires. — Whipple, Hooper et Robscheit montrent que la régénération sanguine se fait plus rapidement quand les animaux mangent de la viande. Jenks et Glanzmann voient que l'alimentation exclusive par des albuminoïdes est moins favorable à une correcte hématopoièse qu'un régime normal. Enfin on sait que certains acides aminés sont nécessaires à l'organisme. De récentes recherches ont été faites pour savoir si certains de ces acides aminés étaient plus nécessaires que d'autres quant à

l'hématopoïèse. Shippley prétend que la déficience de certains amino-acides est responsable de nombreuses anémies. Whipple, Hooper et Robscheit ont montré que l'histidine augmentait la production sanguine, tandis que la gliadine ne semblait avoir aucune influence. Plus récemment encore, Fontès a insisté sur les bons résultats obtenus avec de l'histidine et du tryptophane dans le traitement de certaines anémies. Les aliments quaternaires sont donc indispensables à la régénération sanguine ; leur excès est inutile, voire même nuisible. Certains acides aminés auraient une plus grande importance que d'autres.

On sait que le principe de l'isodynamie est inapplicable en pratique, et qu'en particulier il existe un minimum au-dessous duquel la quantité d'albumine ne doit jamais descendre. Dans le domaine de la formation sanguine, c'est encore plus net, le minimum d'albumine indispensable ne suffit pas, il faut que hydrocarbonés, graisses et albuminoïdes existent dans le régime et en proportions convenables.

b. **Aliments minéraux**. — Ce sont des aliments exclusivement plastiques. Nous n'en retiendrons que trois: l'eau, le cuivre et surtout le fer, qui a une action indéniable sur la formation sanguine. L'action des autres aliments minéraux est totalement inconnue.

1° L'EAU. — Saragea a montré que la privation de boissons entraîne une augmentation du nombre des globules par concentration sanguine, d'où les erreurs causées par un état de déshydratation pouvant ainsi masquer complètement une anémie.

2° LE FER. — C'est un facteur alimentaire indispensable en raison de sa présence dans le foie, les muscles et surtout parce qu'il rentre dans la constitution de l'hémoglobine. Sa carence produit une anémie de type chlorotique fréquente chez l'enfant, bien décrite par Hallé et Jolly, et Rist et Guillemot, Marfan, dont la pathogénie a été discutée par Leenhardt. Nous ne ferons pas ici sa description clinique et nous ne rapporterons pas non plus les nombreuses expériences qui ont été faites à ce sujet. Nous rappellerons les succès que donne la thérapeutique martiale et que nous avons pu constater de nouveau, soit expérimentalement chez l'animal, en l'espèce le cobaye nourri exclusivement par le lait de vache, soit chez l'enfant. Quoique les expériences des physiologistes mettent en doute l'absorption de ce fer, les résultats cliniques font la preuve de l'action thérapeutique. Pour obtenir des résultats réguliers, le fer doit être employé à doses élevées, car certains cas résistent à de petites doses. L'action du fer sur l'hématopoïèse est actuellement bien démontrée, et elle est remarquable.

3° LE CUIVRE. — Depuis quelques années on attribue au cuivre une action. Hart, Steenbock, Waddell et Elvehjem lui reconnaissent une certaine valeur, de même Mc Hargue, Whipple considèrent aussi que le cuivre a une certaine importance. Mme Randouin et R. Lecoq ont constaté qu'un lait enrichi de cuivre ne donnait pas d'anémie aux animaux après cinq mois d'alimentation exclusive. Ces faits ne sont pas absolument démontrés et, pour Comby, les doses de cuivre et leurs variations sont tellement faibles qu'il n'est pas sûr qu'elles puissent agir. Quoi qu'il en soit, ces données ne sont encore qu'à leur début et elles devront être vérifiées et étudiées.

c. **Les vitamines**. — Après les corps organiques, nous avons étudié les corps minéraux, qui, bien que chimiquement définis, n'apportent pas de calories. Nous arrivons à des substances minimales qui n'apportent aucune calorie et qui n'ont pas de formule chimique bien définie. Nous étudierons successivement les vitamines A, B, C, D, E.

1° LA VITAMINE A. — C'est le facteur liposoluble. Sa carence entraîne des troubles de croissance et la xérophtalmie. On connaît de façon peu précise son action sur l'hématopoïèse. Pour Kœssler, Maurer et Loughlin, elle aurait une certaine action, de même pour Delf et Tozer. Cramer, Drew et Mottram constatent que la carence en vitamine A s'accompagne de thrombopénie qui précède la xérophtalmie et semble en somme une manifestation de précarence. Nous avons, avec Mlle Chaix, soumis des rats au régime xérophtalmique de Pénau et Simonnet et nous avons noté une diminution nette de l'hémoglobine et une chute légère mais réelle des globules rouges. La vitamine A a donc une action sur l'hématopoïèse.

2° LA VITAMINE B. — C'est le facteur hydrosoluble. La carence produit le syndrome béribérique. L'opinion des auteurs varie quant à son action hématopoïétique. Takasu, Marshall et Downs et Eddy ne la considèrent pas comme très active. Ed. Weill, F. Arloing et A. Dufourt, Nitzescu et Cadarin, au contraire, la considèrent comme indispensable, et Suski et Findlay constatent des lésions de la moelle intenses chez les animaux carencés. Son action semble exister, mais elle n'est pas plus importante que celle de la vitamine A.

3° LA VITAMINE C. — C'est la vitamine antiscorbutique qui est contenue dans les tissus dits « vivants ». Son action sur l'hématopoïèse est admise à peu près unanimement, et elle est remarquable. A ce point de vue, elle paraît être

aux autres vitamines ce que le fer est aux autres aliments minéraux. Cette action a été étudiée par un grand nombre d'auteurs : Merklen et Tixier, Netter, Mamerto Acuña, Benoît, Mouriquand et Bertoye, Nobécourt, Poinot entre autres. On peut constater des anémies dans les épidémies de scorbut de l'adulte et également chez les nourrissons alimentés trop longtemps avec des laits stérilisés. Cette anémie n'est pas due aux hémorragies du scorbut, puisque l'on peut voir des anémies dans la période de précarence d'Ed. Weill et G. Mouriquand, qui précèdent tous les autres signes. L'action du jus de citron est remarquable : les globules rouges augmentent brusquement sous l'influence du jus de citron, « en coup de fouet » suivant Bertoye. Cette influence de la vitamine C sur l'hématopoïèse a été étudiée expérimentalement bien souvent. Nous avons de nouveau soumis des cobayes au régime scorbutigène et nous avons étudié comment se faisait chez eux la régénération sanguine. Elle se fait très lentement et incomplètement, avec parfois apparition d'anisocytose et d'hématies nucléées. Enfin, nous avons recherché si des cobayes soumis à un régime scorbutigène et recevant un excès de fer feraient une anémie aussi intense. L'anémie n'est pas modifiée ni dans son intensité, ni dans sa date d'apparition. Si on donne du jus de citron, le nombre des globules rouges remonte aussitôt. Ces quelques faits montrent la grande activité que possède l'aliment frais par sa vitamine C sur les organes hématopoïétiques.

4° LA VITAMINE D. — La carence en vitamine D est à l'origine du rachitisme. On sait que, classiquement, un très grand nombre de cas de rachitisme s'accompagnent d'une anémie plus ou moins marquée. Il faut se demander si l'anémie des rachitiques est sous la dépendance de la carence en vitamine D et si cette vitamine a une action directe sur l'hématopoïèse. L'anémie n'est pas un symptôme constant du rachitisme, et elle n'est pas en proportion avec l'intensité du rachitisme. Le problème revient donc à ceci : quelle est la relation exacte entre l'anémie et le rachitisme : relation de cause à effet ou bien résultats concomitants d'un même trouble? De nombreux auteurs ont étudié l'action des thérapeutiques modernes du rachitisme sur l'évolution de l'anémie. Tous ces faits se trouvent dans la thèse de Klein, et il ne semble pas que l'actinothérapie ait une action bien favorable sur cette anémie, qui, au contraire, est améliorée par le traitement symptomatique et la diététique.

Expérimentalement, nous avons soumis des rats au régime 86 de Pappenheimer en chambre noire. Le sang a été examiné régulièrement, et jamais, même à la période où les lésions osseuses étaient des plus nettes, nous n'avons observé d'anémie. Nous avons également observé des enfants rachitiques chez lesquels les rayons ultra-violets n'avaient pas modifié la formule sanguine, mais qui guérirent rapidement par une thérapeutique symptomatique. Ces faits ne permettent pas actuellement d'attribuer une action certaine sur le sang à la vitamine D.

5° LA VITAMINE E. — Simmonds, Becker et Mc Collum ont fait intervenir la vitamine E comme un régulateur spécifique de l'assimilation du fer, mais ce fait n'est encore ni entièrement étudié, ni complètement démontré.

Dans toute cette étude on peut se rendre compte combien sont nombreux les éléments connus actuellement comme ayant une certaine activité dans la formation sanguine. Les uns sont plus importants que les autres, mais tous, que leur apport en calories soit fort ou nul, doivent être représentés dans un régime. Une diététique bien réglée doit donc comprendre une grande variété d'aliments, et ces aliments seront en proportions parfaitement bien équilibrées. C'est de cette façon seulement que l'hématopoïèse se fera toujours correctement.

C. Applications pratiques. — Après cette étude analytique, basée souvent sur des faits expérimentaux et paraissant fréquemment s'éloigner de la clinique, nous voulons montrer rapidement quelles sont les applications cliniques pratiques qui en découlent.

Chez l'adulte. — Les syndromes sont souvent complexes, car, malgré tout, la diététique de l'adulte est assez variée. Cependant, pendant la guerre, on a vu des hypoalimentés, des inanitiés. Mais il s'agissait surtout d'hypo-alimentation carencée, tels ces œdèmes de guerre, qui souvent s'accompagnaient de troubles sanguins. On a vu également des scorbuts avec anémie, des xérophtalmies. En dehors des grands cataclysmes, ces faits sont rarement observés. Cependant on a pu voir des troubles analogues, moins marqués d'ailleurs, à la suite de régimes excessifs et trop longtemps prolongés (G. Mouriquand et J. Rollet). Mais l'application la plus courante est l'établissement d'un régime chez un anémique, et nous savons que le régime de Whipple consiste essentiellement à faire absorber du foie ou du rein aux malades. On a cherché à isoler l'élément qui, parmi les substances complexes composant le foie, a une si remarquable activité. On l'a attribué successivement à toutes les vitamines. Cette substance se trouve en partie dans l'extrait aqueux et dans

l'extrait alcoolique de foie ; il en existe aussi dans le résidu. Les cendres de foie ont également une activité. Certains fruits sont plus actifs que d'autres : la pêche et l'abricot ont nettement une puissance hématopoiétique. Cet élément actif ne semble pas être une des vitamines connues, il n'appartient pas aux protéines, il est soluble dans l'eau, précipité dans l'alcool, insoluble dans l'éther et ne contient ni lécithines, ni lipoïdes, mais contient environ 7 p. 100 d'azote, un peu de soufre et du fer. Le foie est donc un aliment très riche, et dans lequel on trouve ce principe qui active l'hématopoièse et qui reste encore un peu mystérieux. Tous les aliments sont classés suivant leur activité et permettent d'établir facilement un régime, les graisses et les dérivés du lait étant sinon nuisibles, du moins inutiles.

Chez l'enfant. — L'alimentation étant composée d'un seul aliment, les syndromes vont être beaucoup plus purs et se rapprocheront chez le nourrisson de ceux que nous avons obtenus par l'expérimentation.

L'alimentation par le lait de vache produit dans certains cas des anémies pseudo-chlorotiques, ferriprives. Le lait est un aliment très pauvre en fer. La quantité de fer que ce régime apporte est inférieure à celle que demande l'organisme, et le sujet vit sur ses réserves ; si pour une cause quelconque la réserve est insuffisante ou bien si ce mode d'allaitement est continué trop longtemps, l'oligosidérémie apparaît.

Czerny a attribué ce trouble de l'hématopoièse à une action tropho-toxique de la graisse. Il semble bien que la carence en fer soit le principal facteur de l'anémie (Leenhardt Sc.).

Si l'on emploie des laits stérilisés ou modifiés dans lesquels la vitamine C a disparu, au bout d'un certain temps peuvent apparaître des anémies du scorbut ou de précarence. La thérapeutique martiale est ici sans effet, mais le jus de citron fait merveille.

Si du *babeurre* est employé exclusivement et pendant longtemps, on peut voir des troubles dus à l'avitaminose A ou C. Enfin, une alimentation exclusive par des farines est scorbutigène, mais il y a aussi carence d'autres substances et les lésions seront celles d'une alimentation pluricarencée.

Tels étaient les seuls facteurs principaux agissant sur l'hématopoièse dans la diététique du nourrisson, puisque nous ne croyons pas à une action nette de la vitamine D, quand il y a quelques années paraissait, en 1916, un travail de Scheltema (de Groningue) sur l'anémie due *au lait de chèvre*. Depuis, de nombreux travaux sur cette question parurent à l'étranger : Brouwer, Stœlzner, Detweiler, Bludhorn, Taillens, Timmermans, Glanzmann, Baar, etc.

Il semble en effet qu'une alimentation exclusive par le lait de chèvre chez de très jeunes enfants, tout au moins dans certaines régions, produise une anémie de type hyperchrome avec amaigrissement et évolution grave.

La pathogénie de cette anémie est très discutée. On a invoqué successivement un trouble du métabolisme de la graisse, le lait de chèvre étant exceptionnellement riche en graisse. Pour d'autres auteurs, cette anémie serait due à une carence en vitamines C ; pour d'autres, ce serait une anémie ferriprive ; enfin on a invoqué l'hypoalimentation et une hémolyse des globules. Aucune de ces théories ne paraît très démonstrative. Récemment Glanzmann a dit que le lait de chèvre avait à la fois une action trophotoxique et trophopénique. Nous n'avons jamais observé d'enfants atteints de cette affection, l'alimentation exclusive par le lait de chèvre étant rare dans nos régions, mais nous avons nourri des cobayes exclusivement avec du lait de chèvre : les animaux ont présenté de l'anémie et sont morts assez rapidement avec un abdomen volumineux qui contrastait avec la maigreur du reste du corps, fèces pâteuses et pâles, jaune-mastic brillant et contenant à l'analyse chimique un excès de graisses, particulièrement des graisses neutres. Ce syndrome ressemble un peu à ce que l'on a décrit sous le nom de maladie cœliaque. L'addition de jus de citron et de fer au régime n'ont en rien changé l'évolution de l'affection. Peut-être est-ce la graisse du lait de chèvre qui est en cause, soit parce qu'elle est en grande quantité, soit parce qu'elle est qualitativement différente, la question n'est pas encore tranchée. Cette anémie est particulièrement intéressante par ce qu'elle a encore de mystérieux. Peut-être sa pathogénie fera-t-elle intervenir de nouveaux facteurs alimentaires ayant un rôle hématopoiétique prépondérant.

***

Nous voyons donc l'importance très grande de la diététique, et son influence sur l'hématopoièse. Pour que celle-ci se fasse correctement, il faut un régime varié sans aucune carence ; il faut même plus : un équilibre parfait de ce régime est nécessaire et indispensable. Ceci étant, si l'on désire exciter l'activité des organes hématopoiétiques, à ce régime, qui contient naturellement de la viande chez l'adulte, on ajoutera du fer et de la vitamine C sous forme de jus de citron peu mûr.

Dans des cas plus graves d'anémie intense ou de type pernicieux, le foie par son principe actif aura une action importante. Telles sont les notions acquises actuellement sur l'action de l'alimentation sur l'hématopoïèse ; on commence à entrevoir leur importance, mais il reste encore des faits inexpliqués et mystérieux ; aussi cette étude demande-t-elle à être encore développée et poussée plus avant.

LES ÉPREUVES D'ESCUDERO POUR LE DIAGNOSTIC DE LA GOUTTE

PAR

le Dr CARANEGRA

Chef des travaux à l'Institut municipal des maladies de la nutrition de Buenos-Aires.

Un des problèmes les plus difficiles qui se présente au médecin devant un malade articulaire chronique est la détermination de la cause étiologique de la maladie, et, malgré les plus minutieuses investigations que l'on fait à ce sujet, souvent l'étiologie d'une arthropathie reste inconnue.

Dans la clinique du professeur Escudero, afin d'établir l'étiologie probable d'un rhumatique chronique, en entreprend systématiquement trois épreuves : 1° L'épreuve du gonoyatren pour la blennorragie (publiée par le professeur Escudero y Landabure dans la *Revue Sud-Américaine de médecine et de chirurgie*, t. I, n° 6, juin 1930, p. 513), basée sur la réaction focale (chaleur, douleur, tuméfaction) d'une articulation consécutive à une injection de gonoyatren quand l'arthropathie est blennorragique ; 2° l'épreuve de la tuberculine de Rolphe et Baudelier avec de petites modifications publiées par Iriart dans les *Trabajos y publicaciones de la Clinica del Prof. Escudero* (t. III, p. 358) ; et 3° l'épreuve biologique de la goutte publiée en détail par P. et A. Escudero dans la *Semana Médica* (année 1930, page 1945, n° 52).

L'épreuve du professeur Escudero est basée sur les variations de temps d'élimination des purines exogènes administrées par la voie buccale à un malade que l'on soupçonne atteint de goutte, après un régime apurinique strict durant dix ou quinze jours pour valoriser les purines endogènes éliminées.

Escudero soutient, ainsi que la majorité des auteurs modernes, que la détermination de l'acide urique sanguin ne peut servir pour le diagnostic de la goutte, étant donné, d'une part, que les multiples causes indépendantes de celle-ci peuvent influencer cette uricémie et d'autre part que la goutte consiste essentiellement en une affinité particulière des tissus mésenchymateux à retenir l'acide urique ; la meilleure manière de la caractériser est de noter les différents temps d'élimination en présence d'une ingestion de purines exogènes. Umber et Retzloff la cherchent après une injection intraveineuse d'acide urique dissous dans de la pipérazine. Gutzent utilise une injection intraveineuse de mono-urate de soude. Escudero trouve ces deux expériences un peu éloignées des conditions physiologiques, car elles éliminent les facteurs digestif et hépatique. Pour ces motifs, il fait l'épreuve par voie buccale.

Technique de l'épreuve biologique de la goutte par Escudero. — Le malade est soumis pendant dix à quinze jours à un régime calorique suffisant et strictement apurinique. On maintient le régime apurinique jusqu'à ce qu'il élimine par les urines les purines endogènes sous forme régulière. On dose quotidiennement l'acide urique urinaire et les purines correspondant à vingt-quatre heures pendant les derniers jours du régime et on établit une moyenne des éliminations qui correspond exclusivement aux purines endogènes. Le matin du jour de l'expérience, le malade ingère 100 grammes d'extrait de viande de Armour (1) qui, d'accord avec les résultats obtenus par les professeurs A. Escudero et Waisman (*Sem. Méd.*, n° 44, 6 novembre 1930), contiennent 1 gramme de purines exprimées en acide urique. Durant ce jour et les deux suivants, le malade est soumis à un régime apurinique strict ; on recueille soigneusement pendant ces trois jours ses urines, on dose les purines éliminées qui correspondent aux purines endogènes plus les purines exogènes de l'extrait de viande. La présence de diarrhée ou de vomissement, chez le malade, doit faire repousser cette expérience, mais en général elle est bien supportée.

Pour le dosage des purines libres, on emploie la méthode de Denigès, dont les résultats ont été concordants avec ceux de Salkowski-Arstein ; pour l'acide urique, le colorimètre de Benedict et dans le sang (dosage non nécessaire pour l'épreuve) celui aussi de Benedict, le sang préalablement déféqué pour éliminer les protéines du plasma par la méthode classique de Follin-Wu.

Résultats. — Un individu non goutteux élimine le gramme de purines exogènes dans les

(1) Il s'agit d'un extrait de viande dont la quantité de purines est exactement dosée.

vingt-quatre heures après son ingestion, et quelquefois un peu plus, élimination fréquemment accompagnée de polyurie. Comme les analyses de 100 grammes d'extrait de viande montrent les chiffres de 0gr,8 à 1gr,2 de purine, on considère comme normal celui qui élimine dans les premières vingt-quatre heures les 70 à 100 p. 100 des purines ingérées.

Les malades indubitablement goutteux, soit pour avoir présenté déjà une ou plusieurs attaques aiguës, soit parce qu'ils sont atteints de tophi cutanés, osseux ou articulaires, retiennent la plus grande partie des purines. Ils éliminent seulement 35 p. 100 des purines ingérées et dans quelques cas 15 p. 100. Quelquefois l'ingestion provoque une attaque aiguë de goutte.

D'autres malades non goutteux éliminent seulement 50 p. 100 des purines ingérées ; tels les fébriles, mal nourris, hépatiques, artérioscléreux, etc.

Il n'y a pas de relation fixe entre l'augmentation de l'acide urique dans le sang et le retard de l'élimination tant chez les goutteux que chez les autres.

De ces résultats on peut tirer les conclusions diagnostiques suivantes :

1° Qu'un malade articulaire qui élimine 70 p. 100 des purines ingérées dans les vingt-quatre ou quarante-huit heures après leur ingestion ne peut être considéré comme atteint d'arthropathie goutteuse ;

2° Celui qui élimine seulement 35 p. 100 des purines exogènes ingérées doit être considéré comme goutteux ;

3° Quelques malades non goutteux, mal nourris, fébriles, éliminent seulement 50 p. 100, mais nous n'avons pas encore pu préciser la cause et le lieu de telle rétention ;

4° Quand le malade élimine seulement de 35 à 50 p. 100 des purines, il y a de grandes probabilités pour qu'il soit goutteux si, à ceci, s'ajoutent d'autres symptômes pour caractériser la maladie.

LES SYNDROMES PARATHYROIDIENS

PAR

le Dr Paul SAINTON

Les syndromes qui sont sous la dépendance des troubles de la fonction parathyroïdienne n'ont été rapportés à leur véritable cause qu'à une époque toute récente ; cependant ils occupent en pathologie une place de plus en plus importante. Leur description repose sur des faits bien établis, aussi bien en clinique humaine qu'en pathologie expérimentale : ils sont comparables entre eux, car certains cas humains constituent de véritables expériences physiologiques.

Les syndromes parathyroïdiens se divisent en syndromes d'insuffisance et d'hyperfonctionnement. Cette distinction, niée par certains physiologistes, nous paraît des plus légitimes en pathologie humaine.

I. — Les syndromes d'hypoparathyroïdie.

Le type en est la tétanie post-opératoire : elle peut être consécutive à la suppression accidentelle ou volontaire d'une ou de plusieurs parathyroïdes au cours d'une intervention sur une tumeur de la région thyroïdienne ; une contusion trop violente pourrait, au cours de l'acte opératoire, amener le même résultat ; leur ischémie consécutive à la ligature des artères thyroïdiennes serait capable de provoquer les mêmes accidents, quoique le fait soit nié par nombre de chirurgiens. C'est habituellement au cours d'ablations larges de goitres énormes ou entourés d'adhérences, que les parathyroïdes sont atteintes.

Combien de glandes faut-il supprimer pour que l'insuffisance parathyroïdienne devienne manifeste?

Leur nombre est si variable, suivant les individus, qu'aucune précision ne peut être apportée sur ce point : elles sont, d'après les chiffres de Valkanyi, au nombre de 4 dans 70 p. 100 des cas, 3 dans 24 p. 100, 2 dans 5 p. 100, d'une seule dans 1 p. 100 : l'ablation d'une glande a donc une importance différente suivant chaque sujet. Elle a aussi une valeur variable suivant l'état fonctionnel des glandes elles-mêmes; elles sont en effet dans un état de dégénérescence qui constitue chez un certain nombre d'individus une sorte de débilité parathyroïdienne, qui paraît plus répandue dans les pays du Nord, en Pologne et en Autriche, que dans nos climats.

Lorsque l'insuffisance parathyroïdienne est la conséquence de l'ablation d'une quantité trop grande de tissu parathyroïdien, les accidents peuvent différer dans leur intensité.

Ils peuvent être *suraigus* : alors apparaissent des tiraillements, des douleurs, des fourmillements dans les membres, des secousses musculaires toniques et cloniques, une tachycardie extrême, des troubles respiratoires avec violente dyspnée, une hyperthermie allant de 40 à 41°, une agitation violente et généralisée. Ce tableau est complété parfois par des vomissements, le plus souvent par des phénomènes convulsifs, spasmes du diaphragme et spasmes de la glotte, et la mort survient en quelques jours.

La plupart du temps les accidents *sont aigus* ou subaigus, comme chez la malade dont j'ai publié en détail l'observat on avec Turpin, Bourguignon et Guillaumin et qui réalisait le type classique. Ils se manifestent quarante-huit heures ou trois jours après l'opération ; ils consistent en accès de tétanie subintrants, séparés par des accalmies. Plus fréquents la nuit que le jour, ils sont réveillés soit par une excitation sensorielle oculaire (lumière éclatante) ou auditive (bruit violent), soit par une excitation cutanée (attouchement ou frôlement, refroidissement ou con-

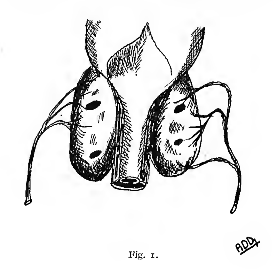


Fig. 1.

tact d'un corps froid sur la peau), soit par une excitation psychique comme une émotion, soit par un mouvement trop brusque.

Lorsque l'accès de tétanie est apparu, quelle que soit la phase de la maladie, il se déroule suivant un rythme invariable : il débute par une aura avec fourmillements et raideur ; puis surviennent des secousses cloniques de durée extrêmement courte ; enfin se montre la phase de contracture, beaucoup plus longue : l'avant-bras se fléchit sur le bras qui est en extension, la main le plus souvent s'allonge en extension, les doigts appliqués les uns contre les autres réalisent l'attitude de la main d'accoucheur, beaucoup plus rarement elle se fléchit, en forme de poing fermé. Essaie-t-on de vaincre la contracture? La manœuvre est suivie d'une aggravation de la crise. D'ailleurs la contracture, si la crise est durable, s étend au tronc et au diaphragme, au membre inférieur où le spasme carpopédal s'objective par une contracture des muscles du pied, flexion des doigts accentuée, le pouce se logeant au-dessous du deuxième orteil, attitude en *varus équin*.

Des spasmes viscéraux peuvent coïncider ; quand ils siègent à l'estomac, ils sont décelables à la radioscopie. Ils provoquent des crises de dyspnée et de tachycardie, parfois accompagnées d'hyperthermie.

Dans la forme aiguë, l'excitation motrice et psychique avec hallucinations, logorrhée, n'est pas rare. La mort est le résultat de phénomènes bulbaires ou de phénomènes pulmonaires infectieux.

Dans l'immense majorité des cas, l'évolution se fait vers la chronicité.

Dans l'insuffisance parathyroïdienne chronique ou à forme lente, l'accès de tétanie est intermittent : il est spontané, apparaît à la suite d'une émotion, il est plus fréquent dans la saison froide ; il semble parfois même qu'il soit influencé par une véritable auto-suggestion qui le déclenche. Il peut n'apparaître qu'à un intervalle de jours plus ou moins éloignés, une fois par semaine, deux fois par mois.

Mais si l'insuffisance parathyroïdienne ne se manifeste par aucun signe, *elle n'en existe pas moins à l'état latent*. Si on la recherche, la tétanie latente se révélera par un examen méthodique qui montrera une hyperexcitabilité anormale des nerfs moteurs et même sensitifs et un syndrome électrique particulier.

Je rappellerai très brièvement les signes d'hyperexcitabilité mécanique des muscles ; ce sont : 1° le *signe de Trousseau* ou provocation de la contracture de la main et des doigts sous l'influence de la compression du membre supérieur par un lien élastique ; quelquefois il y a réaction du côté opposé (*signe de Franckl Hochwart*) ; parfois cette manœuvre provoque une anémie anormale des phalanges due à un spasme vasculaire (*signe de Kahn et Falta*) ; 2° le *signe de Chvosteck*, beaucoup plus fréquent : quelques rares auteurs en contestent, à tort, la valeur. Il se résume dans l'ensemble des réactions provoquées sur les muscles de la face par la percussion pratiquée sur

le milieu d'une ligne allant de la commissure labiale au tragus. La réponse à cette excitation peut se limiter aux muscles péribuccaux qui réagissent par des manifestations spasmodiques ; elle peut se localiser aux muscles de la partie supérieure de la face (orbiculaire, frontal, sourcilier) (*signe de Weiss*) ; elle peut s'étendre à l'hémiface tout entière, parfois à toute la face avec ébauche du « museau de carpe » (*signe d'Escherich*).

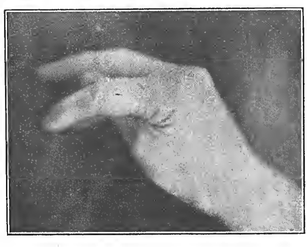


Fig. 2.

Au membre inférieur, la percussion du sciatique poplité externe détermine une contraction du long péronier latéral avec flexion dorsale (*signe de Lust*) ; de même, une excitation au niveau du canal crural peut amener une réaction analogue (Settenzi).

D'ailleurs, comme l'a montré Hayem, l'excitation mécanique de n'importe quel nerf peut amener des réactions spasmodiques dans les muscles innervés par lui chez les malades atteints de tétanie.

L'excitation des nerfs sensitifs peut donner lieu à des réactions analogues : l'application de chaud, de froid provoque des spasmes et des paresthésies.

Le syndrome électrique a été longtemps résumé par le *syndrome d'Erb*, basé sur les données physiologiques de Dubois-Reymond ; il y a dans la tétanie abaissement du seuil d'excitation, au courant d'ouverture et de fermeture. Ces données, comme l'a montré Bourguignon à la suite des travaux de Lapicque et de ses collaborateurs, sont incomplètes. Il faut leur substituer les notions plus précises et plus modernes qui sont fournies par l'étude de la chronaxie.

Lorsque celle-ci est pratiquée chez une malade, à la phase de tétanie latente, elle est parfois normale, mais souvent variable d'un jour à l'autre. Quand l'état de crise existe, la chronaxie augmente et la rhéobase diminue, le maximum de la variation correspond à l'acmé des contractures. Lorsque la variation de la chronaxie est suffisamment importante, il se produit alors le phénomène du galvanotonus ; il y a hétérochronisme de la contraction du nerf et du muscle, fait d'importance égale aux modifications de la chronaxie, puisque le fonctionnement normal du complexe nerf-muscle dépend de l'isochronisme.

Outre ces troubles neuro-musculaires, la destruction des parathyroïdes détermine souvent des *troubles trophiques*, cataracte à type endocrinien sur laquelle je reviendrai, troubles phanériens consistant en chute des cheveux, chute du système pileux tout entier, chute des ongles ou modifications profondes de leur structure, modifications des dents qui tombent ou se cassent au rebord alvéolaire.

Plus rares sont les *troubles gastriques* qui peuvent revêtir dans certains cas le masque des crises tabétiques.

Les troubles du métabolisme portent surtout sur le métabolisme du calcium, sur lesquels j'insisterai plus tard. Le métabolisme basal est normal.

Le retentissement sur les autres glandes à sécrétion interne ne se manifeste cliniquement que sur l'appareil génital ; chez la femme, l'aménorrhée est fréquente.

L'insuffisance thyroïdienne post-opératoire peut disparaître, les crises de tétanie latente s'effacent peu à peu. Dans un certain nombre de cas, la tétanie latente persiste pendant dix, quinze ou vingt ans ; elle n'a souvent comme reliquat qu'une tendance spasmophilique, parfois entrecoupée de crises épileptiformes.



Les symptômes qui sont observés à la suite de l'ablation chirurgicale des parathyroïdes peuvent apparaître à la suite de lésions diverses qui détruisent une ou plusieurs glandules parathyroïdes. Il y a alors *insuffisance parathyroïdienne spontanée* ; celle-ci est provoquée chez l'adulte et chez l'enfant par des hémorragies (Cordier, Harvier), un processus d'origine syphilitique (Langeron, Harvier) ou hérédo-syphilitique, ou tuberculeux (Carnot, Winstering).

Chez la femme, l'apparition de l'insuffisance thyroïdienne paraît être favorisée par la gestation et surtout par l'allaitement. Lorsque la

tétanie s'est montrée à la suite d'une première grossesse, elle réapparaît et s'aggrave à chaque grossesse ultérieure. D'ailleurs, les enfants nés de mère ayant de la tétanie gravidique ont une tendance spasmophilique. Force est d'admettre que la tétanie, chez la femme enceinte, est favorisée par un état de débilité parathyroïdienne antérieure, qui explose par suite des modifications humorales créées par cet état physiologique.

Chez l'enfant, la tétanie ne se montre dans sa forme classique qu'après la première enfance.

Chez le nourrisson, le syndrome d'insuffisance parathyroïdienne donne lieu à des contractures ou à des convulsions ; dans le premier cas, les contractures permanentes portent sur les muscles des extrémités, sur le trapèze, sur le sterno-mastoïdien ; elles peuvent atteindre un muscle isolément et durer pendant des semaines. Dans le second cas, la symptomatologie est à type éclamptique avec convulsions généralisées.

La plupart des pédiatres admettent de véritables formes monosymptomatiques à type de laryngospasme, de crises d'apnée soudaine (Lesné et Turpin), ou même de spasme gastrique.

Certaines formes frustes ne se révèlent guère que par l'existence du signe de Chvosteck ou du signe de Schultze (provocation de spasmes par l'effleurage de la peau).

Si un très grand nombre de cas de tétanie relèvent de l'insuffisance parathyroïdienne, il ne faudrait cependant pas croire qu'ils reconnaissent tous cette origine. L'existence des tétanies d'origine digestive, toxique ou infectieuse, des tétanies provoquées par l'hyperpnée volontaire le prouve. Les termes d'insuffisance parathyroïdienne et de tétanie ne peuvent être considérés comme synonymes dans tous les cas.

II. — Les syndromes d'hyperparathyroïdie.

L'existence de syndromes d'hyperfonctionnement repose sur des bases plus fragiles que celle des syndromes de déficit. Cependant il est légitime d'admettre que l'hypersécrétion parathyroïdienne est la cause de certains syndromes osseux.

C'est à Erdheim et à son école que l'on doit la notion de la coexistence de maladies osseuses alors plus ou moins bien classées (ostéite fibrokystique de Recklinghausen, maladie de Paget, ostéoporose) avec l'hypertrophie des glandes parathyroïdes.

Le fait clinique et expérimental qui est démonstratif du rôle des parathyroïdes dans l'ostéite fibro-kystique est celui de Mandl. Mais, avant de vous le rapporter, il est nécessaire d'évoquer devant vous les traits cliniques de ce syndrome. Il survient en général dans l'enfance et dans l'adolescence, à une période qu'il est le plus souvent difficile de préciser : après une phase de sensation de fatigue, de douleurs dans les membres, survient une incurvation progressive des os, du



Fig. 3.

tassement de la colonne vertébrale ; parfois une fracture spontanée, ou consécutive à un traumatisme insignifiant, est un intermède de cette évolution. Le syndrome musculaire consiste en hyposthénie et diminution de l'excitabilité électrique des muscles.

Le processus osseux, chez certains malades, a une localisation particulière au maxillaire supérieur ; c'est l'ostéite fibreuse du maxillaire, bien étudiée par Ruppe, qui prend parfois un développement considérable.

Le syndrome radiologique consiste dans l'augmentation de volume de certains os, particulièrement de ceux des membres inférieurs ou du squelette tout entier. Elle est due à la présence de kystes plus ou moins étendus, plus ou moins limités, qui ont un aspect géodique ou franchement kystique, et expliquent l'apparition de fractures ; à côté de zones où le tissu osseux est raréfié, il en existe d'autres qui sont le siège d'hyperostoses plus ou moins étendues ; au crâne surtout l'as-

pect ouateux, moucheté, avec absence de table externe et parfois de table interne, est comparable à celui de la maladie de Paget.

Des troubles aussi considérables de l'ostéogenèse ne sauraient avoir lieu sans *troubles du métabolisme du calcium*, qui donnent lieu à une hypercalcémie sanguine notable et à de l'hypercalciurie.

J. Pemberton et K.-B. Geddie signalent la basse concentration en phosphore du sérum.

Dans la plupart des cas l'évolution est lente ;



Fig. 4.

mais d'autres fois, comme l'ont décrit Léri et Caner, *la marche est rapide* avec hypercalciurie tellement intense que les urines, riches en sels calciques, forment sur la paroi du vase un dépôt blanc, comme s'il avait été badigeonné de lait de chaux ; la lithiase calcaire avait donné lieu chez leur malade à une colique néphrétique. Ces symptômes dénotent une décalcification intense dont la marche peut être enrayée momentanément par un traitement calcique combiné avec une cure solaire ou une irradiation par les rayons ultra-violets ; les symptômes sont en général aggravés par le froid.

Après ces notions sur l'ostéite fibro-kystique, il vous sera facile de comprendre l'importance de l'observation de Mandl, qui réalise une véritable expérience sur l'homme. Ce chirurgien, convaincu de l'origine parathyroïdienne de l'ostéite fibreuse, mais croyant à un déficit de la sécrétion, greffa dans l'abdomen de son malade quatre parathyroïdes enlevées chez un sujet atteint d'un traumatisme mortel ; le transplant fut immédiat. L'état du malade s'aggrava rapidement ; en même temps se développait une tumeur de la région parathyroïdienne qui fut enlevée. Il s'agissait d'un adénome parathyroïdien : l'amélioration des troubles osseux fut considérable, en même temps que l'hypercalcémie diminua.

L'hypertrophie parathyroïdienne n'est point l'apanage exclusif de l'ostéite fibro-kystique, elle peut se rencontrer dans la maladie de Paget qui apparaît à un âge plus avancé et se résume en l'hypertrophie et l'incurvation de la plupart des os. Un crâne énorme bombé en avant, étalé



Fig. 5.

sur les parties latérales, un tronc courbé en avant avec bassin élargi et écrasé, donnant lieu à la déformation dite en corps de violon, des clavicules épaissies, un raccourcissement des cuisses par incurvation, constituent le signalement classique de cette affection. L'aspect ouateux des os en est la principale caractéristique radiographique.

Il existe des cas, comme celui du malade (fig. 5 et 6) qui est devant vous, où les lésions pagétoïdes et les lésions d'ostéite kystique se montrent côte à côte. Cet homme par ses clavicules, par son crâne, a l'aspect d'un pagétique ; par le reste de son squelette, par les kystes, par les géodes que présentent certains de ses os longs et son bassin, il est atteint d'ostéite fibro-kystique ; il a aussi une

localisation fibro-kystique du maxillaire, sur laquelle une biopsie a été pratiquée et a montré à l'examen histologique, côte à côte avec les lésions d'ostéolyse, un processus hyperostosique dans l'examen que nous avons pratiqué avec M. Millot. Il était porteur d'un adénome parathyroïdien typique, qui a été enlevé par le professeur Cunéo.



Fig. 6.

D'autres dystrophies osseuses plus ou moins heureusement dénommées du vocable de rachitisme ou d'ostéomalacie, d'ostéoporose, voire même les myélomes osseux, ont été attribuées à l'hyperparathyroïdie.

Dans sa statistique portant sur 47 cas d'hypertrophie parathyroïdienne, Hoffheinz signale 27 cas d'ostéite fibreuse, 17 étiquetés ostéomalacie, 8 rachitisme. Dans une autre statistique, Wilder, Barr et Burger trouvent dans 74 cas de troubles osseux un adénome ou une hypertrophie simple des parathyroïdes.

III. — Les syndromes parathyroïdiens et les troubles du métabolisme du calcium.

Les syndromes dont je viens de faire la description doivent être légitimement considérés comme d'origine parathyroïdienne ; la tétanie et la cataracte sont des syndromes expérimentaux humains ; quant à l'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen, et aux dystrophies osseuses voisines, leur rattachement à l'hyperparathyroïdie se fonde sur leur coexistence avec les adénomes parathyroïdiens et sur les modifications heureuses qu'amène leur ablation.

Quel est le lien qui réunit entre eux des syndromes si disparates? C'est un trouble dans le métabolisme du calcium qui se traduit par des modifications de la calcémie.

La teneur en calcium total du sang est de 0gr,095 à 105 milligrammes par litre ; le sérum ne paraît pas avoir une teneur en calcium différente du plasma, d'après Mathieu-Pierre Weill et Guillaumin. Le calcium se trouve dans le sang à trois états : 1° une fraction est intimement liée aux albumines ; 2° une fraction à l'état de sel ionisé ; 3° une fraction est formée des sels en sursaturation maintenus dans les sels du plasma. Les besoins de l'organisme en calcium sont, il ne faut pas l'oublier, considérables et peuvent être évalués à 0gr,40 par jour pour un adulte. Son élimination se fait surtout par les matières fécales, elle est beaucoup moindre par les urines .

Il n'est point toujours facile de doser le calcium dans le sang à ses différents états : la constatation de la calcémie totale est en général suffisante dans la pratique.

Dans l'insuffisance parathyroïdienne, il y a diminution du taux du calcium sanguin; la parathyroïdectomie chez l'homme comme chez l'animal amène une chute immédiate de la calcémie. Chez l'homme, Oppel l'a observée à la suite de 55 parathyroïdectomies. Cette diminution du calcium sanguin se rencontre aussi bien dans l'insuffisance post-opératoire que dans l'insuffisance spontanée : elle est la conséquence de la rupture de l'équilibre acido-basique du milieu intérieur, par suite de la variation de la portion diffusible, ionisée dans le sang.

C'est cette portion seule qui est active comme facteur d'excitation neuro-musculaire.

Dans la crise de tétanie expérimentale il y a deux phases : la première, *phase précritique*, s'annonce par la déviation du calcium sanguin dans le sens de l'alcalose. Les recherches de Cruishank ont montré que cette alcalose se manifeste pendant les vingt-quatre heures qui suivent l'opération et cesse pour faire place, au bout de soixante-douze heures, à de l'acidose : chez les tétaniques latents, l'alcalose précritique a été observée avant le déclenchement de l'accès.

La seconde phase *critique* est caractérisée par l'acidose sanguine, consécutive à la production d'acide lactique sous l'influence de la contraction

musculaire. Comme Turpin et Guillaumin l'ont vérifié dans notre cas, le *p*H, qui était de 7,40 à la période latente, s'éleva à 7,55 quand la crise fut imminente, la réserve alcaline s'abaissa de 64,1 à 56,2 vol. p. 100. Le calcium ionisé n'égale plus que $15^{mg},5$. Les modifications de la chronaxie parallèles à celle-ci se traduisent par l'augmentation de la chronaxie et la diminution de la rhéobase. Sous l'influence de l'injection de chlorure de calcium ou d'ammonium, il y a régression du *p*H.

L'abaissement du taux de l'ion calcium entre-t-il seul en ligne de compte ? Guillaumin, ayant constaté une chloropénie légère mais évidente, se demande s'il faut tenir pour quantité négligeable l'action de l'ion chlore, et s'il ne doit pas jouer un certain rôle dans les phénomènes d'excitation neuro-musculaire. Peut-être le mécanisme est-il encore plus complexe? Un grand nombre d'observateurs considèrent que, à côté des modifications physico-chimiques, il faut l'intervention d'un facteur toxique.

Noël Paton et ses élèves, se basant sur l'analogie qui existe entre les symptômes provoqués par l'intoxication par la méthylguanidine et ceux qui suivent la parathyroïdectomie, mettent en cause une intoxication concomitante par cette substance : pour Dragstedt, l'analogie entre les deux intoxications est loin d'être absolue et il n'existe aucune action antagoniste de l'hormone parathyroïdienne vis-à-vis d'elle. En présence des faits qui vont à l'encontre de la conception de Noël Paton, Dragstedt ne précise pas la nature de la toxémie, il se borne à noter son existence et à constater que la tétanie peut être prévenue par les injections de solution chlorurée sodique, par l'ingestion de kaolin et par l'alimentation sans viande.

Le problème du mécanisme des réactions neuromusculaires provoquées par l'insuffisance thyroïdienne n'est donc point encore complètement éclairci, mais une donnée ne saurait être mise en doute, c'est celle du rôle important joué par l'hypocalcémie dans la production de ces phénomènes.

C'est encore l'hypocalcémie qu'il nous faut invoquer pour expliquer la *cataracte* due à l'insuffisance thyroïdienne. Cette cataracte a des caractères spéciaux qui l'ont fait appeler par les ophtalmologistes cataracte endocrinienne. Elle est précoce, bilatérale, étalée parallèlement aux couches du cristallin, d'après Weill et Nordmann. Elle peut revêtir deux aspects : l'aspect en soucoupe postérieure se différenciant de la cataracte banale par l'aspect radiaire des dessins ou l'aspect floconneux, comme le professeur Terrien et Veil l'ont noté chez un de mes malades. Le rôle de l'hypocalcémie dans la production de la cataracte est mal éclairci. On a, tour à tour, invoqué une action directe sur le cristallin, ou une action indirecte sur celui-ci par suite de la contraction spasmodique de l'iris ; il s'agirait alors d'une action d'ordre excito-moteur.



Si l'hypoparathyroïdie coïncide en général avec l'hypocalcémie, l'hyperparathyroïdie doit s'accompagner d'hypercalcémie. En effet, dans la maladie de Recklinghausen, le taux du calcium dans le sang est supérieur à la normale, dans des proportions pouvant atteindre dix fois le chiffre habituel; en même temps que l'hypocalcémie, existe un syndrome opposé à celui de la tétanie, il y a hypoexcitabilité électrique, et surtout, comme je l'ai récemment constaté avec Bourguignon, une formule chronaxique opposée à celle de la tétanie.

Le point le plus discuté à l'heure actuelle de l'histoire de l'hyperparathyroïdie est celui de la relation de cause à effet qui existe entre les modifications calciques et l'adénome ou l'hypertrophie de la glande.

Pour Erdheim, c'est la résorption osseuse, c'est la décalcification qui commence. Chez les vieillards, l'hyperplasie parathyroïdienne est fréquente aussi bien que dans l'ostéomalacie ; elle est la conséquence de la décalcification qui force les parathyroïdes à accomplir un travail supplémentaire pour parer au déficit considérable en substance calcique ; leur sécrétion est de ce fait excitée. Castro Freire et Pareia étendent cette théorie à toutes les ostéomalacies. Un fait expérimental semble fournir une base à cette théorie, c'est l'hyperplasie observée chez les poulets nourris avec des aliments pauvres en vitamines antirachitiques. Il est vrai qu'elle est suivie ultérieurement d'une hypoplasie.

Des objections sérieuses peuvent être faites à la théorie d'Erdheim. En effet, si l'hyperplasie était la résultante du trouble du métabolisme calcique, elle devrait être généralisée à toutes les glandes ; or, le plus souvent, on pourrait presque dire toujours, une seule des glandes est hypertrophiée ou adénomateuse. D'autre part, l'administration d'extrait parathyroïdien est impuissante à améliorer les accidents. Enfin la greffe les aggrave. Il est donc légitime de conclure que l'hypersécrétion est à la base de l'hypercalcémie.

***

Les faits que nous venons de citer montrent donc, comme le disent Mathieu-Pierre Weill et Guillaumin, que *les parathyroïdes exercent le contrôle du calcium, probablement en maintenant l'équilibre calcique entre le sang et les tissus.*

Cette conclusion, qui attribue aux parathyroïdes un rôle de premier plan, ne doit cependant pas faire oublier que d'autres glandes, les gonades, la thyroïde et la surrénale, jouent dans la fonction calcique un rôle dont l'importance ne saurait être méconnue.

***

Si les syndromes qui viennent d'être décrits relèvent manifestement de la pathologie parathyroïdienne, il en est d'autres que l'on tend à faire rentrer dans celle-ci, mais dont l'origine est moins certaine parce qu'elle repose sur des conceptions physiologiques susceptibles de critique et sur des résultats thérapeutiques qui constituent une base trop fragile pour en tirer des conclusions asbolues.

C'est ainsi que l'on a rattaché à *l'insuffisance parathyroïdienne* :

1° Des scléroses comme l'*otosclérose* (Frey et Orechewsky, J. Watson), comme la *rétraction de l'aponévrose palmaire* (Leriche) ;

2° Des *syndromes éclamptiques, épileptiformes, choréiformes* ;

3° Un *syndrome individualisé par Timme*, survenant chez les enfants et consistant en des modifications du psychisme (troubles du caractère, colères faciles, terreurs nocturnes) coexistant avec un état spasmophile ;

4° *Des syndromes ulcéreux.*

Il existe en effet une théorie *parathyroïdienne de l'ulcère de l'estomac.* Celle-ci dérive de l'étude clinique de la tétanie au niveau de l'estomac ; celle-ci, pour Graves et Vines, serait liée à une insuffisance calcique ; pour Alkan, cette insuffisance agirait sur le trophisme de la muqueuse par un déséquilibre vago-sympathique ; pour Palier, l'ulcère serait la conséquence d'une véritable lithiase calcique de l'estomac. Moutier et Camus voient une confirmation de la théorie parathyroïdienne dans les résultats qu'ils ont obtenus par l'actiou heureuse des injections d'extrait parathyroïdien chez les ulcéreux gastriques : ils pensent que, dans ces cas, la parathyroïde agit par l'intermédiaire du système nerveux.

L'opothérapie parathyroïdienne agirait sans doute par un mécanisme analogue et par action sympathico-tonique sur les *ulcères variqueux.*

On a essayé de rattacher à l'*hyperparathyroïdisme* certaines *myasthénies d'Erb-Goldflam* (Chvosteck, Parhon et Goldstein) : cette interprétation repose sur la constatation de la réaction myasthénique chez les animaux et sur l'hypercalcémie constatée dans cette maladie. Une telle interprétation ne saurait être généralisée.

Enfin, il y a des cas où l'origine parathyroïdienne est invoquée sans qu'il soit possible de définir le trouble sécrétoire. Ainsi en est-il pour certains syndromes parkinsoniens où Roussy et Clunet ont trouvé de l'hypertrophie parathyroïdienne, où Lundborg note une amélioration par la thérapeutique parathyroïdienne.

En ce qui concerne certaines *dystrophies osseuses* étiquetées ostéomalacie, rachitisme, où un trouble parathyroïdien paraît exister, des faits contradictoires ont été signalés ; dans certains cas, l'hypertrophie des parathyroïdes a été constatée; dans d'autres, comme dans un cas que j'ai observé avec Renard, la coïncidence avec une cataracte, un état de tétanie latente milite en faveur d'une hypoparathyroïdie.

Il est vrai que les premiers observateurs ont fondé toutes leurs conceptions pathogéniques sur le volume de la glande, qui constitue un critérium bien incertain. Actuellement, on sait qu'il n'y a pas de relation absolue entre l'augmentation de volume d'une glande et son activité cellulaire : d'ailleurs on est loin d'être fixé sur les caractéristiques histologiques de cette activité en ce qui concerne la parathyroïde.

Il y a donc lieu de se montrer prudent dans l'interprétation de faits incomplètement étudiés.

***

Quels sont les traitements qui permettent de lutter contre les syndromes d'insuffisance et d'hyperfonctionnement parathyroïdiens?

Les ressources qui sont à notre disposition contre l'insuffisance sont l'*opothérapie parathyroïdienne*, la *greffe parathyroïdienne.*

L'ingestion d'extrait serait inefficace, si l'on en croit les conclusions d'une enquête menée aux États-Unis par le Conseil de pharmacie et de chimie. La calcémie humaine n'est pas influencée par des doses buccales 166 fois plus élevées que des doses sous-cutanées (Hiord et Eder). Dans la tétanie expérimentale chez le chien, l'ingestion de parathyroïde desséchée à la dose de 45 grammes serait saus aucune action.

Les principales préparations employées en in

jection sont : 1° la parathyrine de Collip ; un centimètre cube contient 20 unités ; chaque unité est la centième partie de la quantité nécessaire pour élever de $0^{gr},005$ en quinze heures la calcémie de 100 centimètres cubes d'un chien normal de 30 kilogrammes ; 2° la paroïdine d'Hauson, dont un centimètre cube contient 60 unités, a une unité clinique différente : c'est la centième partie de la quantité nécessaire pour élever en six heures d'un milligramme la calcémie d'un chien de 15 kilogrammes privé de ses parathyroïdes et dont la calcémie est tombée de $0^{gr},10$ à $0^{gr},007$ p. 100 ; 3° les extraits de différentes firmes françaises, Fyla, Carrion, Choay, ne sont point jusqu'ici dosés d'une façon aussi rigoureuse.

Comment les extraits agissent-ils sur la tétanie ? Pour les uns, Greanwen et Grow, ils provoquent une rétention du calcium ; pour Langeron et Dechaume, Delon et Jouin, ils provoqueraient une mobilisation.

Parmi les médications adjuvantes, il faut signaler l'ingestion de chlorure de calcium ou d'ammonium ; l'injection intraveineuse de solution de chlorure de calcium peut être employée à la fois comme moyen frénateur de la crise et comme traitement méthodique de la tétanie latente. L'application des rayons ultra-violets est aussi très efficace dans les états spasmophiles.

S'il arrive à un chirurgien d'enlever par inadvertance ou par accident une parathyroïde, il peut, comme cela a été conseillé, la regreffer immédiatement ; sinon, après avoir conjuré les accidents menaçants par l'injection de chlorure de calcium et d'extrait parathyroïdien, il aura recours à la greffe homoplastique, difficile à réaliser, ou à défaut à la greffe hétéroplastique (parathyroïde de singe ou de cheval).

Le traitement de l'hyperparathyroïdie est entré depuis peu de temps dans la pratique chirurgicale. Il consiste dans *l'ablation de l'adénome parathyroïdien ou des parathyroïdes hypertrophiées*, opération assez fréquemment pratiquée aux États-Unis, en Allemagne, en Russie ; les interventions publiées en France sont dues à Leriche, à Chifoliau, Léri et Weill. Le professeur Cunéo vient de la pratiquer chez le malade que je vous ai présenté.

Les indications de cette opération se posent surtout dans la maladie fibro-kystique de Recklinghausen ; elle a été réalisée par Leriche, Péhu et Policard, Dujont dans la spondylose et dans les hyperostoses vertébrales.

L'ablation des parathyroïdes hypertrophiées peut être suivie de tétanie ; celle-ci est en général passagère et cède au traitement habituel.

La chirurgie parathyroïdienne présente encore de grandes difficultés : 1° parce qu'il est très difficile de prévoir quelle est la ou quelles sont les parathyroïdes malades : il n'est pas toujours possible de les explorer toutes comme a pu le faire Chifoliau ; 2° parce qu'on peut confondre les glandes avec d'autres formations, ganglions, thyroïdes accessoires, lors de l'opération. Dans une statistique d'ablations chirurgicales de Smarin portant sur 31 cas, 10 fois l'examen histologique montra qu'il n'y avait pas de traces de parathyroïde dans les fragments enlevés, 19 fois on enleva une parathyroïde, 2 fois seulement les deux. Leriche, devant ces difficultés, a eu recours à la ligature de l'artère thyroïdienne inférieure, dans le but d'amener l'atrophie des parathyroïdes. Il justifie ainsi cette intervention :

« On peut considérer, dit-il, comme anatomiquement démontré que la circulation parathyroïdienne est du type terminal, qu'elle n'a pas d'anastomoses visibles avec la circulation de la thyroïde et de l'œsophage ; l'artère propre de chaque parathyroïde inférieure et supérieure de chaque côté naissant d'un rameau de la parathyroïdienne inférieure, la section de cette artère entre deux ligatures, dont l'une au ras de la naissance des branches, affecte certainement la circulation des deux glandes. »

En terminant cette leçon, je ne m'excuserai pas, comme l'a fait le professeur Leriche dans sa dernière communication à la Société de chirurgie, de vous avoir dit que la lésion de si petites glandes tient sous sa dépendance toute la pathologie osseuse. L'exposé que je viens de faire montre qu'attribuer aux parathyroïdes ce seul rôle est encore trop modeste, puisqu'elles sont un des facteurs les plus actifs, sinon le plus actif de la régulation du métabolisme calcique et, par suite, de l'équilibre acido-basique de l'organisme tout entier.

LES ALBUMINES SÉRIQUES DANS LE DIABÈTE CONSOMPTIF

PAR

F. RATHERY et Mlle LEVINA

Nous avons étudié chez un certain nombre de diabétiques (11) l'état des albumines sériques.

Il s'agissait dans tous nos cas de malades atteints de diabète consomptif très grave, quelques-uns même en état précomateux, mais chez aucun, il ne s'est agi de coma complet. Nous réservons à plus tard l'exposé de nos recherches dans ce dernier état.

Les albumines globales du sérum ont été étudiées quantitativement à la fois par réfractométrie et par azotométrie.

Nous avons d'autre part recherché qualitativement l'état de ces albumines : sérine et globuline.

Nous avons chez les mêmes malades dosé concurremment dans le sang la glycémie, la réserve alcaline, l'urée, l'azote non protidique, le Cl globulaire et plasmatique, et dans les urines noté l'état de la glycosurie, de l'excrétion de l'acétone et de l'acide diacétique et de l'acide β oxy-butyrique.

Toutes ces recherches ont été faites avant l'injection d'insuline et après un traitement plus ou moins prolongé par l'insuline, le régime restant identique.

Nous avons voulu nous rendre compte des effets possibles de la cure insulinique sur l'état des albumines sériques.

Le résultat d'une partie de ces recherches est condensé dans le tableau suivant : le deuxième chiffre pour un même malade correspondant aux effets du traitement insulinique.

Valeur globale. — La *teneur globale* en albumine du sérum, si on s'en rapporte à l'azotométrie, chez nos 11 malades s'est maintenu presque toujours autour de 80, entre 75 et 85 ; trois fois elle était au-dessus de 85 et atteignait une fois 94 ; quatre fois, elle était au-dessous de 75 et atteignait une fois 67,5.

Si nous comparons les chiffres fournis par l'azotométrie et ceux fournis par la réfractométrie, nous constatons que dans la majorité des cas le chiffre par la réfractométrie était plus élevé, mais le phénomène n'était pas constant. Dans 2 cas où la différence entre les résultats fournis par les deux méthodes était très élevée et où le chiffre par réfractométrie dépassait 100, il s'agissait de deux sérums très fortement lipémiques. Certains auteurs ont dit que les chiffres élevés de la réfractométrie correspondaient à de fortes teneurs en globuline, il ne nous a pas paru que celle-ci influençât d'une façon quelconque le chiffre de la réfractométrie.

On peut conclure que dans le diabète consomptif les variations de la teneur du sérum en albumines sont relativement peu marquées, les chiffres les plus bas ne correspondant pas aux troubles les plus graves du métabolisme : réserve alcaline peu abaissée ; glycosurie, acétonurie et élimination d'acide β-oxybutyrique relativement peu élevées ; hyperglycémie relativement peu intense. Les chiffres élevés au-dessus de 85 se rapportent souvent à de fortes hyperglycémies et à d'abondantes excrétions de sucre et de corps acétoniques, mais le parallélisme est loin d'être absolu.

Les deux chiffres les plus bas de réserve alcaline observés chez nos malades, 28 et 34, correspondent à un taux d'albumines sériques réciproquement de 94,5 et de 76,5.

Chez un même sujet une baisse forte de la glycosurie, de la glycémie et de l'excrétion des corps acétoniques s'accompagnait parfois, mais non toujours, d'un abaissement du taux des albumines.

Nous dirons donc que dans le diabète consomptif le taux des albumines sériques oscille le plus souvent autour de 80 et que les chiffres extrêmes d'élévation ou d'abaissement par rapport à ce chiffre ne semblent pas avoir de rapport direct avec la gravité des troubles du métabolisme glucidique.

Chez tous nos sujets l'azotémie était sensiblement normale ; 3 ont présenté une azotémie supérieure à 0,50 ; un à 0,69 ; l'autre à 0,60 ; le troisième à 0,52.

Rôle de l'insuline. — Chez les 7 diabétiques chez lesquels nous avons pu étudier l'effet de l'insuline, nous avons constaté que lorsque l'action de l'insuline était peu marqué, le chiffre global d'albumine variait peu ou même augmentait ; tandis que si l'effet était net, il y avait abaissement du taux des albumines, et cela d'autant plus que l'effet était plus intense.

Valeur qualitative. — Si nous recherchons maintenant les variations qualitatives du taux des albumines chez ces malades, nous constatons les phénomènes suivants :

Sérine. — Sur les 18 examens pratiqués nous constatons des chiffres de sérine :

10 fois au-dessous de 50 ;
8 fois de 50 ou au-dessus.

Noms.	Glycémie.	Réserve alcaline.	Alb. totales.		Sérine.	Globuline.	Globuline p. 100. Alb. totales.	Rapport sérine / Globuline.	Sucre urinaire.	Acétone et ac. diacét.	Acide β-oxyb.	Urée sanguine.
			Réfract.	Azoloméf.								
Guard	3,52	53,9	83,8	78,5	44	34,5	44	1,27	58	0,75	2,19	0,48
	3,50	61	84,9	81,06	44,5	36,5	45	1,21	38	0,38	2,30	0,35
Gaill	2,58	53,9	82,8	82,5	50	32,5	39,5	1,53	73	0,23	0,76	0,69
Richa	2,52	43,6	84,4	89	42,2	46,8	52	1,1	111	1,44	5,58	0,31
	1,65	59,6	74,2	67,5	43	24	35	1,79	2,08	0,26	0,57	0,44
Plum	3,52	52,8	89,2	86	46,2	40	46	1,15	323	5,21	22,24	0,29
	4,60	59,5	87,1	82	50	32	39	1,5	140	0,22	0,63	0,60
Basq	3,50	34	84,9	76,5	48,5	28	37	1,7	77	1,85	6,89	0,30
	3,75	61,4	82,8	76	49	27	35,5	1,7	68	0,18	0,21	0,52
Lomb	3,76	50,1	89,2	82	49,5	33	40	1,50	166	1,31	8,24	0,48
	2,88	56,7	80,4	71	51	20	28	2,5	25	0,09	0,26	0,44
De Pand	3,25	64,3	87,1	84	51	33	39	1,51	15	0,55	2,04	0,31
Poula	3,15	60,5	82,8	78	47,5	31	42	1,5	12	0,14	0,33	0,41
Pasc	3,12	28	104,1	94,5	57,5	35	37	1,6	103	4,13	10,4	0,48
	3,65	62,5	82,8	75	53,4	21,4	29	2,1	106	0,63	3,74	0,48
Semont	2,80	43,5	74,2	73,5	35,3	38,2	52	0,96	60	2,07	5,91	0,17
Stœsk	3,65	35,8	106,1	78,5	52,5	26,	33,5	2	114	2,14	8,30	0,25
	3,51	62,4	78,2	71	50	21	30	2,4	18	0,05	0,15	0 21

Nous n'avons observé qu'une fois un chiffre très bas, 35,3, et ce cas était loin d'être celui présentant les troubles les plus graves du métabolisme glucidique.

Globuline. — Le chiffre absolu en globuline était :

40 ou au-dessus de 40	2 fois
35 à 40	3 —
30 à 35	6 —
25 à 30	3 —
20 à 25	4 —

Si nous examinons non plus la valeur absolue mais le rapport de la globuline à 100 grammes d'albumine totale, nous constatons les rapports suivants :

50 p. 100 et au-dessus	2 fois.
45 à 50 p. 100	2 —
40 à 45 p. 100	3 —
35 à 40 p. 100	7 —
30 à 35 p. 100	2 —
25 à 30 p. 100	2 —

Donc 14 fois sur 18 la globuline représentait

plus de 35 p. 100 de l'albumine totale ; il y avait donc nettement exagération du taux de la globuline.

Le taux élevé de la globuline correspond-il à un trouble plus intense du métabolisme? Le chiffre le plus fort, 52 p. 100, ne se rapporte pas aux deux cas de diabète consomptif présentant le chiffre le plus bas de la réserve alcaline ou au chiffre le plus élevé de l'hyperglycémie, de la glycosurie et de l'excrétion des corps acétoniques; cependant, dans les 2 cas il y a une forte acétonurie et la réserve alcaline est de 43.

Si d'une façon générale un pourcentage élevé en globuline correspond le plus souvent à des formes graves, il n'en est pas toujours ainsi; de même des chiffres sensiblement normaux de globuline (33,5 p. 100) peuvent se rencontrer en cas de fortes glycosuries avec forte hyperglycémie et forte acétonurie.

Si nous étudions le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$; il est plus difficile de tirer une conclusion et il nous apparaît que le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{alb. totale}}$ est plus intéressant que le rapport $\frac{\text{sérine.}}{\text{globuline.}}$

Effets de l'insuline. — Le traitement insulinique intervient-il d'une façon quelconque sur la valeur qualitative des albumines ?

En ce qui concerne le taux de la sérine, il semble ne se modifier que fort peu ; dans un seul cas il a légèrement remonté : l'insuline avait eu une action fort nette. Quant à la globuline, elle subit des variations beaucoup plus intenses. Elle s'abaisse très nettement lorsqu'on note une amélioration dans l'état du malade ; élévation de la réserve alcaline, diminution de la glycémie, de la glycosurie, de l'excrétion des corps cétoniques et de l'acide cétogène. Lorsque l'insuline ne produit que peu d'effet, le taux de la globuline ne bouge pas. Chez nos 7 malades, un seul a présenté une élévation du taux de la globuline, or c'est le seul chez lequel l'effet de l'insuline a été peu marqué. Par contre, chez Rich. et Lomb, cas où l'amélioration a été fort nette, le taux de la globuline s'est nettement abaissé. Il semble donc que l'abaissement du taux de la globuline correspond à la fois à une activité particulière de l'insuline chez ces malades et à une amélioration de leur état. Cependant le phénomène n'est pas absolument constant, car chez Basq., qui sous l'influence de l'insuline a présenté une élévation très intense de la réserve alcaline, une diminution d'excrétion des corps acétoniques, ni les albumines globales, ni la globuline, ni la sérine n'ont varié. Il est vrai que l'effet sur la glycosurie a été nul, puisque celle-ci a plutôt remonté et qu'il en est de même de la glycosurie qui est restée sensiblement identique ; l'action de l'insuline a été ici incomplète, comme dissociée.

Conclusions. — Dans le diabète consomptif grave, le taux global des albumines est plutôt un peu plus élevé que normalement ; quant à la globuline, elle est ordinairement à un taux supérieur à la normale. On ne peut tirer du taux des albumines globales une déduction quelconque relativement à l'intensité du trouble du métabolisme. Par contre, il semble que le taux de la globuline soit en général un peu élevé, et cela surtout dans les formes graves.

Si nous voulons caractériser l'effet de l'insuline, nous pouvons conclure que, lorsque celle-ci a une action nette, il y a un abaissement du taux des albumines globales, et cela d'autant plus que l'effet thérapeutique a été plus marqué.

L'insuline agit peu sur le taux de la sérine; par contre, elle abaisse celui de la globuline, et cela d'autant plus en général que l'amélioration produite a été plus nette.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Le traitement des névralgies du trijumeau.

Résumant l'expérience de 654 opérations radicales de tic douloureux, C.-H. FRAZIER (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 21 mars 1931) conclut que c'est une des interventions qui donnent le plus de satisfaction. La mortalité a pu être réduite à 0,26 pour 100 et l'auteur n'a perdu qu'un malade sur les 377 derniers opérés. Malgré cette faible mortalité, l'auteur laisse toujours le choix au malade entre l'alcoolisation et l'intervention. Il pratique la section subtotale de la racine sensitive, de façon à n'intéresser que le territoire douloureux, et conserve la racine motrice. Le résultat obtenu est toujours définitif. La seule complication observée est une parésie faciale, rare et toujours transitoire, par lésion du grand nerf pétreux superficiel ; la kératite trophique, observée autrefois en cas d'extirpation du ganglion ou de section radiculaire totale, ne se voit plus si l'on prend soin de conserver la partie toute supérieure de la racine. La voie temporale est la seule acceptable ; la voie sous-tentoriale ne supporte même pas d'être prise en considération, car sa mortalité sera toujours beaucoup plus élevée et parce qu'elle risque de provoquer l'ulcère cornéen et d'altérer le nerf acoustique. L'auteur décrit ensuite sa technique opératoire en montrant les difficultés qu'on peut rencontrer au cours de l'opération ; il commence l'intervention à l'anesthésie générale et lui substitue l'anesthésie locale dès que le ganglion est mis à jour. Le deuxième ou troisième jour qui suivent l'opération, on peut voir une éruption herpétique dans le territoire du trijumeau ; le malade peut se lever le cinquième jour et quitter l'hôpital le septième. L'auteur estime donc que cette intervention, dont la mortalité est si faible et dont le succès est certain, devrait être employée dans la grande majorité des cas.

Dans le même numéro, M.-A. GLASER montre les résultats que donne, dans le traitement de la même affection, le trichloréthylène. Cette substance était employée en Allemagne pendant la guerre pour protéger les surfaces métalliques de la rouille ; Plessner présenta en 1915 à la Société médicale de Berlin trois ouvriers qu'il croyait intoxiqués par le trichloréthylène et chez lesquels, entre autres symptômes, il avait observé une anesthésie trigéminale bilatérale sans troubles moteurs; cette anesthésie persistait définitive, alors que les autres symptômes avaient disparu. Sur les suggestions d'Oppenheim, il étudia l'action thérapeutique de cette substance dans la névralgie faciale et montra que l'inhalation de 20 à 30 gouttes trois fois par jour suffisait à produire une sédation complète sans provoquer aucun signe d'intoxication; cette action, qui lui parut d'abord presque constante, n'existe en réalité, comme l'ont prouvé des essais ultérieurs, que dans 15 p. 100 des cas. L'auteur a essayé cette méthode dans 15 cas ; il a obtenu une guérison complète dans 13,3 p. 100 des cas et une guérison partielle chez un nombre égal de malades. Le résultat idéal est le soulagement de la douleur sans anesthésie du trijumeau. Le trichloréthylène ne semble pas toxique. Quant au mécanisme de son action, il est encore bien mal connu, et on ne sait s'il s'agit d'une action dépressive corticale générale ou d'une action locale spécifique sur le trijumeau. Il semble en tout cas que cette action soit un peu différente de celle de la substance primitivement en cause dans l'intoxication observée par Plessner.

JEAN LEREBOULLET.

Les résultats physiopathologiques et cliniques de la splénocontraction adrénalinique.

Dans un fort important article, G. DOMINICI (*Minerva medica*, 24 mars 1931) fait une revue critique sur l'état actuel de l'épreuve de la splénocontraction adrénalinique et ce qu'on en doit attendre. Après avoir exposé les notions essentielles anatomiques et physiologiques qui conditionnent la splénocontraction adrénalinique, il étudie successivement, en en discutant la pathogénie et la valeur clinique, les divers phénomènes, que provoque cette épreuve, en considérant tour à tour la rate en tant qu'organe de réserve, en tant qu'organe contractile contenant des éléments figurés mobilisables (et c'est là la partie la plus importante de la question), en tant qu'organe d'hémolyse, et enfin en tant que réceptacle de germes et de formes cellulaires anormales. Il montre les applications thérapeutiques de cette épreuve dans certaines anémies avec splénomégalie, dans le paludisme (associée à la quinine) et dans les septicémies, avant les splénectomies. Il conclut en montrant que, malgré son grand intérêt, cette méthode ne peut pas fournir des critères absolus mais qu'elle peut fournir des éléments qui contribueront à étayer un diagnostic au même titre que les renseignements que fournit l'examen clinique et hématologique.

JEAN LEREBOULLET.

L'hémogénie typhique.

V. AUDIBERT et A. RAYBAUD (*Le Sang*, n° 2, 1931) ont suivi de nombreux typhiques atteints d'hémorragies de la plus haute gravité. L'étude attentive de ces malades a montré l'existence chez eux de modifications grossières d'hémogénie et plusieurs hémorragies ont été arrêtées instantanément par la transfusion sanguine. Un seul de leurs malades a succombé ; il présentait des lésions intestinales ulcératives considérables en étendue et en profondeur qui, malgré la coexistence de signes d'hémogénie, semblent avoir été la cause des hémorragies. Mais cette hémorragie d'origine ulcérative semble aux auteurs l'exception, l'hémorragie dyscrasique étant la règle. Une recherche systématique de tous les tests d'hémogénie permettra de déceler ces hémorragies dyscrasiques ; cette recherche aura une sanction thérapeutique : la transfusion sanguine, disent les auteurs, est en effet dans ces cas un traitement radical, héroïque et dont le résultat est instantané.

JEAN LEREBOULLET.

Études radiographiques sur le développement osseux normal.

Dans un travail très documenté, E.-K. SHELDON (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 7 mars 1931) réunit en des tableaux l'état de l'ossification des membres aux différents âges de la vie ; la simple lecture de ces tableaux, qu'accompagnent de nombreuses radiographies, permet, en présence d'un enfant d'un âge donné, de se rendre compte si son développement est normal, avancé, ou retardé. Une telle étude, dit l'auteur, mériterait d'être faite dans bien des cas et faciliterait le diagnostic des troubles de la croissance et des troubles endocriniens.

JEAN LEREBOULLET.

Hyperparathyroïdisme.

On connaît depuis peu le rôle que jouent les parathyroïdes dans la production de l'ostéite fibreuse kystique ; l'observation que rapportent A. QUICK et A. HUNSBERGER (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 7 mars 1931) est particulièrement démonstrative à cet égard ; il s'agit d'un homme de vingt-cinq ans chez lequel existaient d'importantes déformations de tous les os du squelette, exception faite des mains, des pieds et de la tête ; la radiographie montrait une décalcification de tout le squelette, d'innombrables fractures, et, par places, de volumineuses tumeurs osseuses à cellules géantes ; le taux du calcium sanguin, anormalement élevé, atteignait $15^{mg},4$ p. 100. Une première intervention montra l'existence d'une tumeur parathyroïdienne mais ne fut que partielle et n'amena que peu d'amélioration ; une seconde intervention permit d'enlever la totalité de la tumeur. Elle fut suivie d'une chute rapide de la calcémie, à $5^{mg},5$, et de l'apparition de signes de tétanie que jugula rapidement l'administration de chlorure de calcium et d'ergostérine irradiée ; au bout de trois semaines, tout signe de tétanie avait disparu, le taux du calcium sanguin était remonté à 8,9 et on commençait à constater une amélioration sous forme d'une recalcification osseuse et de signes d'une rétention meilleure du calcium. L'examen de la tumeur montra qu'il s'agissait de tissu parathyroïdien très hyperplasié et très vasculaire. L'auteur discute à propos de cette observation les rapports qui existent entre la vitamine D et l'hormone parathyroïdienne, en montrant que ces deux substances, tout en ayant l'une et l'autre une action hypercalcémique, semblent agir par un mécanisme très différent : la première en fixant le calcium d'origine digestive, la seconde en libérant le calcium osseux, produisant ainsi des décalcifications. Aussi comprend-on facilement le rôle thérapeutique que peut avoir la vitamine D dans l'hyperparathyroïdisme, si paradoxal qu'il puisse paraître ; elle a en effet le double avantage, avant l'opération d'augmenter l'assimilation du calcium et par là même de modérer les déperditions osseuses, après l'opération de prévenir les accidents de tétanie.

JEAN LEREBOULLET.

Le traitement de la lithiase vésiculaire.

SIGISMOND SZERB, dans une monographie récente (Budapest, 1930), souligne l'importance, pour la formation des calculs, de la cholestérinémie, fait que l'École française a depuis longtemps mis en lumière, mais qui, à l'étranger, était tenu pour secondaire à côté de la stase biliaire et de l'infection. L'inflammation joue le rôle principal dans l'apparition des douleurs, mais il existe des cas, chaque jour plus nombreux, de calculs tolérés pendant de longs mois et même toute la vie, constituant alors des découvertes d'autopsie.

L'auteur conseille, dans les crises rebelles à la morphine et aux antispasmodiques, ce qui est rare, d'avoir recours aux injections anesthésiques paravertébrales.

Au point de vue diététique, la viande doit être permise une fois par jour. Le repos, l'absence de préoccupations sont des conditions indispensables pour un traitement bien conduit. Les cures thermales (Vichy, Karlsbad) possèdent ces divers avantages en dehors de leurs propriétés curatives propres. Enfin l'auteur fait prendre à ses malades 200 à 300 grammes d'huile d'olive à jeun pendant deux jours consécutifs en faisant respirer des essences et prendre une goutte de cognac de temps à autre, pour éviter les réflexes nauséeux.

L'intervention chirurgicale est conservée comme dernier recours en cas d'échec des traitements médicaux.

M. POUMAILLOUX.

Le liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale.

On trouve souvent, chez les malades présentant le tableau clinique de paralysie générale, des formules atypiques dans le liquide céphalo-rachidien, et ce, aussi bien avant tout traitement, qu'à la suite d'une thérapeutique active. R. DUPOUY et J. DUBLINEAU (*Annales médico-psychologiques*, avril 1930, nº 4) ont recherché, en se basant sur l'étude de 204 cas, s'il existait des rapports entre ces différentes formules biologiques et les divers aspects cliniques de la maladie.

Dans les formes *confuses*, on trouve une réaction maxima : albuminose rachidienne, près de 1 gramme ; leucocytes, 40 et plus par millimètre cube ; globulinose (réactions de Pandy et de Weichbrodt) notable (++) ; réactions de Bordet-Wassermann, de Meinicke, du benjoin colloïdal et de l'élixir parégorique, franchement positives.

Dans les paralysies générales *tabétiformes*, leucocytose moins marquée, d'où une très légère dissociation albumino-cytologique, avec des réactions humorales moins constantes.

Enfin, dans les autres cas, de beaucoup les plus nombreux, de paralysies générales *sans délire*, de paralysies générales *délirantes*, à forme expansive ou dépressive, on trouve des formules variables, mais une constance remarquable du benjoin qui est toujours positif ou subpositif.

Il n'existe aucun parallélisme entre l'intensité des réactions du liquide céphalo-rachidien et l'état mental du sujet, et cette remarque s'applique aussi bien aux sujets non traités qu'aux autres. En effet, la malariathérapie comme la stovarsolthérapie modifient souvent la formule bien avant l'état mental, et il suffit même d'un traitement spécifique antérieur banal, voire irrégulier, pour que des anomalies de la formule soient observées.

Cette constatation est d'importance ; elle montre que l'appréciation de l'atteinte ou de l'amélioration psychique dans la paralysie générale ne peut ressortir que de l'examen clinique et ne saurait être fournie par les chiffres de réaction du liquide céphalo-rachidien.

M. POUMAILLOUX.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

SUR L'IDENTIFICATION CLINIQUE DES TUMEURS PRIMITIVES DU VENTRICULE LATÉRAL

PAR MM.

Marcel SENDRAIL et **Jean BARTHET**
Professeur agrégé — Chef de laboratoire
à la Faculté de médecine de Toulouse.

Si la première observation de tumeur latéro-ventriculaire, celle de Guerhard, remonte à 1833, le premier travail synthétique sur la question est de beaucoup plus fraîche date : nous n'en connaissons d'autre en effet que le rapport du regretté Jumentié au Congrès de Blois, en 1927. Jumentié avait découvert dans la littérature et discuté seize cas, publiés sous des étiquettes diverses, et qui lui parurent se rattacher au domaine nosographique, qu'il eut l'heureuse inspiration de circonscrire et de nommer. Au cours de ces trois dernières années, dix nouvelles observations sont venues témoigner que l'attention des neurologistes était désormais attirée sur ces faits. Un exemple inédit, et que l'on trouvera ci-après, a été l'occasion de nos propres recherches (1).

Nous n'entendons retenir ici que les cas de tumeurs qui sont d'emblée et restent surtout des formations ventriculaires ; ceux où les ventricules ne sont intéressés qu'accessoirement ou par une propagation tardive, semblent trop mal définis pour prêter à une étude profitable. Les tumeurs primitives appartiennent pour la plupart, soit au type épithélial, épendymaire, soit, plus souvent encore peut-être, au type sous-épendymaire, glial. La gliose néoformative s'accompagne avec une quasi-constance de réactions inflammatoires d'épendymite chronique : Jumentié les avait décrites avec insistance ; presque tous les ont retrouvées.

Mais le problème essentiel n'est pas là. Il nous paraît d'ordre symptomatique. Dès le début, en effet, les auteurs se sont attachés à découvrir des critères neurologiques qui permettraient de caractériser l'envahissement ventriculaire par le processus tumoral. Cette enquête n'a fourni que des données négatives. On n'a pu conférer l'autonomie clinique à un « syndrome du ventricule latéral ».

Cependant l'étude du cas que nous avons suivi nous a incités à admettre que la recherche des modifications tensionnelles peut apporter au diagnostic des éléments de présomption. Du reste, les notions actuelles sur la physiologie ventriculaire et le rôle du système choroïdo-épendymaire dans l'élaboration du liquide céphalo-rachidien semblent s'accorder singulièrement aux constatations anatomo-cliniques que nous allons exposer.

Voici d'abord l'histoire de notre malade :

Bartoloméo T... est un ouvrier fondeur de trente-deux ans, d'origine italienne, corpulent et vigoureux, et dont les antécédents et le passé paraissent dépourvus de tout intérêt pathologique.

Dans les premiers jours de mai 1929, il remarque qu'il voit double lorsqu'il porte ses regards vers le haut. C'est le premier phénomène constaté. Notons cependant que depuis quelques semaines, son entourage avait été frappé par son irritabilité excessive et par un certain fléchissement de l'attention uni à une lenteur croissante de la compréhension.

La diplopie devient vite assez importune pour l'amener, le 10 mai, à la clinique ophtalmologique de l'Hôtel-Dieu, où l'on reconnaît une parésie du droit supérieur droit. Le fond de l'œil est normal ; il n'y a pas de stase papillaire.

Le malade est alors conduit à notre consultation, en vue d'un examen neurologique. Nous ne décelons aucun trouble objectif, ni sensitif, ni réflexe, ni sphinctérien, ni trophique, ni d'ordre pyramidal, ni d'ordre cérébelleux. Nous remarquons seulement un hémi-syndrome bradycinétique et hypertonique discret : rareté des mouvements spontanés du côté droit, lenteur relative des mouvements commandés, contractures au niveau du poignet ou du coude, dans la station à cloche-pied ou lorsque l'autre bras exécute des moulinets.

En outre, l'obtusion intellectuelle semble évidente, encore que le degré en soit malaisément appréciable, en raison de notre ignorance de l'état antérieur. Il n'y a pas, du reste, de trouble mnésique grossier. L'idéation est ralentie, mais correcte, l'affectivité intacte.

Rien à l'examen somatique.

La ponction lombaire en position horizontale montre

(1) A la bibliographie contenue dans le mémoire de Jumentié (*Congrès des aliénistes et neurologistes de langue française*, XXXI[e] session, Blois, 25 juillet 1927), nous ajouterons les références suivantes :

AUSTREGESILO, *Revue neurologique*, octobre, 1927, p. 385.

BARRÉ et METZGER, *Réunion neurologique de Strasbourg*, 21 janv. 1928.

BARRÉ, REYS et SCHWOB, *Réunion neurologique de Strasbourg*, 24 mars 1928.

A. THOMAS et JUMENTIÉ, *Société de neurologie de Paris*, 28 juin 1928.

S. LIVIERATO et F. COSMETTATOS, *Paris médical*, 26 janv. 1929, p. 90.

N. ZAND et J. MACKIEWICZ, *Société de neurologie de Varsovie*, 1[er] févr. 1929.

C. URECHIA et KERNBACH, *Société médicale des hôp. de Paris*, 5 juill. 1929, p. 1055.

V. CHALLIOL, *Rivista di neurologia*, an. II, fasc, 5, p. 387-404, oct. 1929.

BARRÉ, FONTAINE et PIQUET, *Société de neurologie de Paris*, 7 nov. 1929, et *Revue neurologique*, janv. 1930, p. 27.

CL. VINCENT, DAVID et PUECH, *Société de neurologie de Paris*, 6 févr. 1930.

Les vingt-sept observations dont nous avons tiré parti pour cette étude seront rassemblées dans la thèse de l'un de nous : Contribution anatomo-clinique à l'étude des tumeurs primitives du ventricule latéral. J. BARTHET, Toulouse, 1930.

une pression liquidienne de 25 au manomètre de Claude.

Cytose : 24 lymphocytes par millimètre cube.

Albumine : 0gr,35 (Ravaut).

Bordet-Wassermann négatif.

Guillain négatif (000001).

Nous hésitons, sur ces données, à retenir le diagnostic de tumeur cérébrale. Malgré la négativité sérologique, un traitement arsenical d'épreuve est pratiqué. Le Bordet-Wassermann demeure négatif après réactivation.

Nous revoyons le malade seulement le 18 juin lorsqu'il est transporté dans le service de clinique médicale de notre maître, le professeur Rémond. La symptomatologie s'est, dans l'intervalle, considérablement enrichie.

La céphalée est intense et permanente, à localisation surtout antérieure, fronto-pariétale. État sub-confusionnel : l'orientation temporelle et spatiale est souvent prise en défaut ; du reste, le plus souvent, le malade se dérobe à tout interrogatoire et se contente de geindre indistinctement. Il ne semble pas qu'il y ait des troubles somniques notables. La station debout et la marche paraissent difficiles. Les mouvements trop brusques provoquent parfois des vomissements en fusée.

Pas de paralysie. Il n'aurait été jamais constaté de crise convulsive. Nous ne retrouvons pas les troubles du tonus mis antérieurement en évidence : ni hypertonie, ni hypotonie. Les réflexes posturaux semblent normaux.

Tous les réflexes tendineux sont exagérés. Le réflexe plantaire est en flexion, les réflexes crémastériens, cutanés abdominaux normaux. Pas de réflexes d'automatisme médullaire.

Pas de phénomènes cérébelleux : ni dysmétrie, ni asynergie, ni tremblement.

Pas de troubles de la sensibilité objective. Aucun phénomène radiculaire.

Pas de troubles sphinctériens.

Paralysie de la troisième paire droite, surtout accentuée au niveau du droit supérieur.

Le pouls est à 50. Tension artérielle : max. 14 ; min. 8.

Les grands appareils n'offrent rien d'anormal. Ni albuminurie, ni glycosurie.

Le 19 juin, ponction lombaire, en position horizontale. La pression au manomètre de Claude est de 55.

Cytose : 143 éléments par millimètre cube (prédominance lymphocytaire).

Albumine : 0gr,35.

Sucre : 0gr,65.

Le 20, l'examen oculaire montre une stase papillaire double, et un début de névrite optique.

La céphalée s'accroît et l'état général s'aggrave au cours des jours suivants.

Le 28 juin, est pratiquée une décompressive gauche qui ne détermine qu'une sédation très brève. Le sujet entre dans le coma le 30 et meurt le 1er juillet.

La *nécropsie* est faite le 2 juillet.

Rien à noter au point de vue viscéral, sinon la congestion hypostatique des bases pulmonaires.

A l'ouverture du crâne, les circonvolutions sont pâles, aplaties, d'aspect œdémateux.

Rien dans le mésocéphale. Rien dans la moelle.

Pas de réaction méningée apparente. Intégrité des nerfs basilaires. Rien dans la zone hypophysaire.

Hémisphère gauche : dilatation ventriculaire modérée. Pas de tumeur.

A droite : tumeur villeuse, molle, violacée, de consistance homogène, et qui obstrue la majeure partie du ventricule latéral. Dans la corne frontale, elle forme une première masse, allongée selon l'axe du ventricule, qui, d'autre part, se prolonge dans le centre frontal qu'elle infiltre ; ses limites sont, dans ce sens, très mal définies ; de minimes suffusions sanguines dans la substance blanche auréolent la néoformation. Le volume total de ce bloc antérieur est approximativement celui d'une mandarine. Un prolongement fongueux semble oblitérer complètement le trou de Monro.

Immédiatement en arrière s'observe une sorte de petit lac ventriculaire aux parois intactes. Au niveau de la *cella media*, la néoplasie réapparaît, sous forme de minimes végétations granuleuses qui épaississent le plexus choroïde et réalisent par endroits l'accolement complet des parois ventriculaires.

Le bourrelet néoplasique devient de nouveau exubérant au niveau du carrefour. Il forme sur ce point des masses mamelonnées dont la plus volumineuse, franchement pédiculée, a les dimensions d'une amande. Dilatation rétro-tumorale dans la corne occipitale.

La corne temporale est simplement ectasiée et cloisonnée par des brides vélamenteuses d'épendymite. Les plexus choroïdes n'y sont pas infiltrés (voy. fig. 1 et 2).

Examen histologique. — *Gliome pur à petites cellules.*

« La tumeur est formée exclusivement de cellules petites, arrondies ou ovalaires, avec un noyau relativement macrométrique, amblychromatique et finement ponctué de chromatine. Les cellules sans hétéromorphisme sont entassées pêle-mêle au sein d'un feutrage inextricable de fibrilles névrogliques.

« Par endroits, quelques divisions directes ; mais jamais de diérèse mitosique.

« Quelques foyers nécrobiotiques. Quelques nappes hémorragiques.

« La tumeur, microgliome, fait corps avec la masse cérébrale et c'est par la plus ménagée des transitions que les éléments du gliome diminuent pour faire place aux éléments cérébraux. » (Note de M. le professeur Argaud.)

***

Avant de préciser l'enseignement qui nous semble se dégager de cette observation, il importe de rappeler sommairement quels symptômes ont pu être considérés comme révélateurs d'une participation latéro-ventriculaire et de discuter leur valeur localisatrice.

Jumentié reconnaît à cet égard quelque intérêt à la constatation des manifestations convulsives, des phénomènes hypertoniques et des troubles mentaux, dont la fréquence l'avait frappé dans les cas qu'il lui avait été donné de suivre. Tout particulièrement, l'épilepsie généralisée, souvent observée d'autre part au cours des hémorragies cérébro-méningées, et des hydrocéphalies aiguës par épendymite infectieuse, constituerait un véritable test d'irritation ventriculaire. Nous ne l'avons pas vu signaler plus de quatre fois cependant, dans les vingt-sept observations que nous avons dépouillées. La grande crise comitiale, que la plupart tiennent aujourd'hui pour un

phénomène de décérébration haute, ne dépendrait-elle pas plutôt, lorsqu'elle est réalisée dans les cas considérés, d'une extension contingente de la tumeur vers les territoires extraventriculaires?

N'en est-il pas de même pour les contractures? Sans doute nous avons nous-mêmes mis en évidence chez notre malade un hémisyndrome d'hypertonie latente de type parkinsonien. Mais il est bien vraisemblable que seule l'atteinte secondaire des centres tonigènes paraventriculaires était ici à incriminer.

Quant aux troubles mentaux, les manifestations dépressives avec ralentissement de l'idéation, que signalent beaucoup d'observations, et la nôtre même, paraissent bien médiocrement significatives. On sait assez, depuis le travail de Baruk, leur banalité dans tous les processus tumoraux encéphaliques.

En fait, Jumentié lui-même a été amené à reconnaître la précarité de la construction clinique qu'il avait d'abord ébauchée. « Il est impossible, écrit-il, de considérer un seul signe comme pathognomonique d'une tumeur du ventricule latéral ; on ne peut songer davantage, en les groupant, à isoler un syndrome spécial. »

M. Barré cependant (*loc. cit.*) a estimé qu'un diagnostic de probabilité des tumeurs du ventricule latéral n'était pas interdit aux neurologistes, et a insisté sur l'association :

1° De troubles intellectuels légers (fatigabilité, gaîté pathologique) ;

2° De phénomènes apraxiques ;

3° De troubles de la sensibilité à type supérieur ;

4° De crises hypertoniques.

On reconnaît là des éléments empruntés au syndrome préfrontal, au syndrome pariétal, aux syndromes sous-cortieaux. Aussi croirions-nous volontiers que ces diverses manifestations cliniques témoignent toutes d'un empiétement de la tumeur sur les territoires juxta-ventriculaires, et qu'elles ne sauraient caractériser un syndrome ventriculaire pur. Devons-nous ajouter qu'elles font défaut dans la majorité des observations que nous avons rassemblées?

La neuro-oculistique n'est guère plus favorable à la constitution d'un syndrome autonome du ventricule latéral. Le rapport de MM. Bollack et Hartmann à la Réunion neurologique internationale de 1928 (1) ne concédait aux tumeurs que nous étudions aucun symptôme oculaire qui leur fût propre. Il émettait toutefois une réserve que lui inspiraient les expériences d'Adrogué, Esteban et Balado (2). Ces auteurs, reprenant les vieilles recherches de Pagenstecher (3), avaient pratiqué des injections dans un ventricule latéral, et remarqué une mydriase homo-latérale importante. Nous ne sachons pas que ce phénomène ait jamais été retrouvé en clinique ; il eût cependant, semble-t-il, échappé difficilement à l'attention des observateurs.

Faut-il rappeler encore que M. Claude, au cours de la discussion du rapport de Jumentié, était contraint à son tour, devant le polymorphisme des troubles constatés dans certains cas-

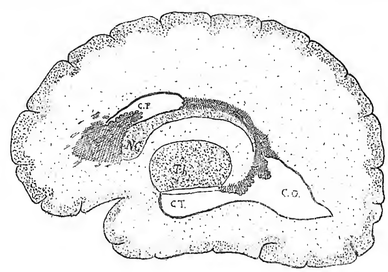


Fig. 1.

(1) Bollack et Hartmann, *Revue neurologique*, juin 1928 p. 961 et suiv.

(2) Adrogué, Esteban et Balado, *Prensa med. Argentina*, 1925, XI, n° 27, p. 908-916.

(3) Pagenstecher, Experimenten über Gehirndruck. Thèse, Heidelberg, 1871.

devant la latence absolue dont d'autres lui offraient l'exemple, de renoncer à l'individualisation d'un syndrome ventriculaire?

Il semblerait donc que cette étude dût se terminer par un bilan de carence : *il n'est aucune donnée neurologique qui permette d'affirmer que le ventricule latéral a été intéressé, primitivement ou secondairement, par une tumeur.*

***

Cependant l'analyse de notre cas personnel nous avait permis dès l'abord une constatation qui n'avait pas laissé de nous étonner. Un mois et demi avant sa mort, notre sujet ne présentait encore, cliniquement, que des troubles discrets et peu significatifs ; la stase papillaire était nulle ; l'exploration manométrique attestait l'absence de toute hypertension rachidienne. Très peu de semaines suffirent à réaliser le syndrome tumoral classique ; dans les derniers jours, l'ophtalmologiste découvrait une stase papillaire double avec névrite incipiente, et le manomètre accusait une pression liquidienne très élevée. D'autre part, la nécropsie devait montrer une formation gliomateuse étendue, dont les multiples noyaux ensemençaient tout le ventricule. Assurément cette néoplasie, d'un type histologique assez peu évolutif, avait précédé de longtemps les premiers phénomènes cliniques ; si le malade avait succombé trois mois plus tôt à un accident fortuit, elle eût constitué une trouvaille d'autopsie. Il s'agissait en somme d'une tumeur longtemps latente, sans modification tensionnelle appréciable et qui n'avait provoqué que tout à fait en dernière heure un syndrome d'hypertension suraigu.

Or, bon nombre des observations que nous avons dépouillées signalent, comme la nôtre, de notables anomalies du syndrome tensionnel. C'est ainsi que les tumeurs des malades de Guerhard, Simon, Claude et Loycz, Rizzo, Urechia et Kernbach ont été découvertes sur le cadavre, sans que rien eût permis de prévoir leur existence *in vivo* ; les cas de latence absolue ne sont donc aucunement exceptionnels. Parfois, l'histoire clinique livre quelques manifestations d'ordre neurologique ; mais, ni l'examen du fond d'œil, ni l'exploration au manomètre, ni, pour les observations anciennes, les présomptions tirées des simples données symptomatiques, ne permettent à aucun moment de conclure à la réalité d'une hypertension intracranienne (cas d'Abercrombie, Jumentié, Challiol). Parfois enfin, ainsi que chez notre sujet, le syndrome hypertensif est d'apparition très tardive (cas de Zand et Mackiewicz). Si l'on fait la part des observations trop succinctes pour pouvoir être correctement interprétées, on voit que la proportion des cas est considérable, où l'élévation de la pression liquidienne a manqué pendant la totalité ou la majeure partie de l'évolution. Le fait est si manifeste que, dans son mémoire, Jumentié l'a mis à profit comme principe de sa classification, et a distingué deux groupes de tumeurs du ventricule latéral, suivant la présence ou l'absence d'une hypertension intracranienne.

Des réserves s'imposent toutefois : et d'abord, la notion d'hypertension intracranienne s'autorise-t-elle de critères cliniques, dont la rigueur soit absolue? Non assurément. Les deux méthodes les plus communément utilisées à cet égard, examen de la papille et manométrie rachidienne, ne sont pas d'une fidélité irrécusable. On connaît des cas multiples où des hypertensions certaines ne s'accompagnaient d'aucune modification du fond d'œil : citons ceux de Chauffour, Marinesco, Draganesco et Nicolesco, Bouttier et Bollack, Magibat, Barré et Lévy, Martin et Van Bogaert ; MM. Guillain et Lagrange ont estimé à 46 p. 100 la proportion des tumeurs qui ne provoquent aucune stase papillaire. D'autre part, il faut tenir compte des observations qui accusent une stase manifeste à l'ophtalmoscope, sans modification tensionnelle du liquide céphalo-rachidien (Claude, Guillain, Alajouanine et Darquier, Guillain, Périsson et Bertrand, Magonesco, Moriz). Le rapport de Bollack et Hartmann (*loc. cit.*) insiste très justement sur ces dissociations. Cependant, quand ophtalmoscopie et manométrie rachidienne sont pareillement muettes (comme pour la plupart des cas que nous avons invoqués), on peut considérer que la réalité d'une hypertension intracranienne est bien peu vraisemblable.

En outre, il importe de préciser que l'absence du syndrome hypertensif ne saurait être proposée comme une caractéristique exclusive des tumeurs du ventricule latéral. Cet élément négatif est également de règle pour un certain nombre de types tumoraux : basilaires, infundibulaires, pédonculaires, pontiques, bulbaires. Mais la plupart de ces néoformations se trahissent par une symptomatologie très riche qui permet de déterminer aisément l'étage du névraxe qu'elles occupent. Lorsque, au contraire, on se trouve en présence d'un ensemble clinique moins nettement défini, et que l'on est tenté de rattacher à une localisation haute, hémisphérique (par exemple d'un syndrome de type préfrontal ou pararolandique), lorsque cependant toute hypertension fait défaut,

on est en droit, croyons-nous, de présumer une participation ventriculaire. De plus, l'évolution si curieuse, dont notre malade nous a offert un exemple, latence prolongée et développement presque suraigu d'une hypertension terminale, semble assez particulière aux tumeurs du ventricule latéral.

En somme, il semblerait que l'on pût admettre que *les tumeurs du ventricule latéral se caractérisent principalement, entre toutes les tumeurs à localisation haute, par les anomalies du syndrome tensionnel.*

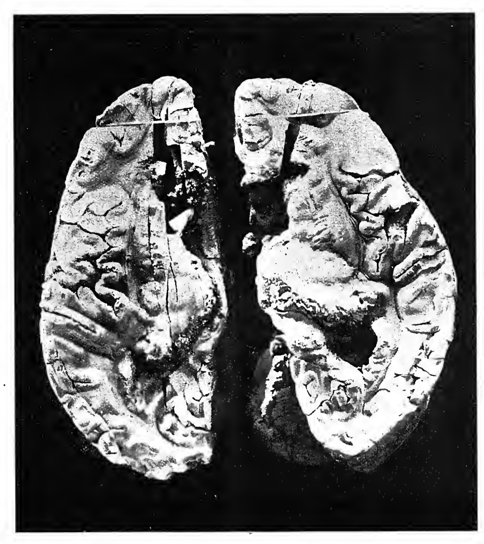


Fig. 2.

* * *

S'il est vrai qu'en neurologie la connaissance de la signification fonctionnelle d'un élément anatomique permet toujours de prévoir les modalités symptomatiques de ses réactions aux facteurs morbides, les manifestations cliniques que nous venons d'étudier sont les seules à pouvoir légitimement caractériser l'atteinte du ventricule latéral. Elles sont les seules en effet à tenir compte des notions acquises sur la physiologie ventriculaire. Le ventricule n'est rien d'autre qu'un organe régulateur de la tension liquidienne. Sa séméiologie ne saurait être faite que de la traduction objective d'un trouble tensionnel.

Il n'est nul besoin de rappeler que, depuis les travaux de Capelleti, Cavazzoni, Dandy et Blackfan, Grinfeldt, Euzière, Meek, Mott, le rôle essentiel dans l'élaboration du liquide céphalo-rachidien est attribué aux plexus choroïdes ventriculaires. Sans doute, Weed, Mestrezat ont été amenés à supposer une origine extraplexuelle du liquide et à admettre que le fluide cérébro-spinal dialyse au niveau de tous les vaisseaux du névraxe. Mais les recherches de nos maîtres, MM. Cestan

et Riser, ont apporté, au bénéfice de la conception classique, des arguments qui n'autorisent désormais, semble-t-il, aucune incertitude (1).

Dès lors, on conçoit que la destruction partielle de l'épithélium choroïdo-épendymaire soit nécessairement suivie d'une diminution de la sécrétion liquidienne. Des faits expérimentaux et cliniques attestent qu'il en est bien ainsi.

Faits expérimentaux? Dandy et Blackfan, Zand (2), en pratiquant l'ablation des plexus choroïdes du ventricule latéral chez l'animal, ont pu tarir à peu près complètement la source du fluide cérébro-spinal.

Faits cliniques? Cestan, Riser et Pérès, traitant par des injections intraventriculaires de néosalvarsan un paralytique général et un nourrisson hydrocéphale, ont vu dans les deux cas que le liquide du ventricule correspondant ne se renouvelait plus, l'épithélium choroïdien ayant été abrasé. De même, Skoog a observé que, chez un sujet, des lésions dégénératives des plexus choroïdes avec sclérose vasculaire intense avaient eu la même action restrictive sur l'élaboration du liquide céphalo-rachidien (3).

Pour notre malade, comme pour beaucoup d'autres porteurs de tumeurs ventriculaires, il est probable que le même mécanisme est intervenu. C'est la gliose, ou la lésion néoformative quelle qu'elle soit, qui a réalisé la suppression fonctionnelle des plexus. La sécrétion a été de ce chef considérablement entravée; le syndrome hypertensif n'est pas apparu ou n'est apparu que tardivement. Dans tous les cas analogues, *l'effet de masse de la tumeur est compensé par l'hypochoroïdorrhée.*

***

Si la constatation d'anomalies du syndrome tensionnel, liées à l'inhibition de la fonction sécrétoire choroïdienne, nous semble un fait clinique et physio-pathologique de grande importance, nous ne faisons pas difficulté de reconnaître que de tels troubles ne constituent pas des stigmates constants de l'envahissement ventriculaire par le processus tumoral, et qu'au surplus ils n'autorisent à cet égard que de simples présomptions. Ce sont les seuls éléments que doive retenir une bonne séméiologie ventriculaire, mais leur valeur même est limitée.

Faudra-t-il donc renoncer dans bon nombre de cas à établir sur le vivant un diagnostic de localisation des tumeurs du ventricule latéral? Nous ne le croyons pas, car aux défaillances de la clinique pure peuvent suppléer les méthodes nouvelles d'exploration ventriculaire.

C'est d'abord l'examen du liquide ventriculaire prélevé par trépano-ponction. S'il révèle des modifications (xanthochromie, hyperalbuminose) qui portent uniquement sur le liquide d'un ventricule, à l'exclusion de tout le fluide cérébro-spinal restant, il pourra justifier des conclusions assez affirmatives.

C'est surtout l'encéphalographie, et au premier chef la *ventriculographie gazeuse.* Après Dandy, Bingel, Grant, Mac Cornell et Jefferson l'utilisèrent avec succès, les premiers en injectant l'air par voie lombaire, les suivants par voie haute. Dès 1923, MM. Cestan et Riser introduisirent la méthode en France (4). On a renoncé actuellement à faire pénétrer la bulle gazeuse par le canal rachidien ; la trépano-ponction bilatérale, pratiquée dans la région du carrefour ventriculaire, constitue l'intervention la plus bénigne et la plus sûre. Dans la majorité des cas, 15 à 25 centimètres cubes d'air suffisent pour renseigner sur l'état des communications entre les lacs hémisphériques et les espaces sous-arachnoïdiens, ainsi que sur la forme et le volume des cavités.

Ces recherches fournissent seules à l'enquête neurologique les éléments de certitude que nous avions jusqu'ici vainement demandés aux épreuves classiques d'exploration. Il est manifeste néanmoins que nous ne recourrons volontiers à des manœuvres, précises certes, mais souvent mal acceptées et qui ne sauraient en tout cas faire l'objet d'une application systématique, que lorsque déjà l'étude symptomatique nous aura orientés vers l'hypothèse d'une tumeur latéro-ventriculaire. De ce fait, les notions cliniques que nous nous sommes efforcés de mettre en valeur gardent, croyons-nous, tout leur intérêt.

(1) Voy. l'ouvrage de RISER, Le liquide céphalo-rachidien, Masson, 1929.

(2) DANDY et BLACKFAN, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, déc. 1913, t. II, p. 2216. — ZAND, *Revue neurologique*, sept. 1921.

(3) CESTAN, RISER et PÉRÈS, *Journ. of nerv. ment. Dis.*, sept. 1927. — SKOOG, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, sept. 1917.

(4) Rappelons à ce sujet le travail de BELCOUR, La ventriculographie. Thèse de Toulouse, 1924, que des monographies plus récentes ne devraient pas faire oublier.

LA DIPHTÉRIE EN URUGUAY
ÉTUDE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE

PAR LES DOCTEURS

Miquel RUBINO, Juan-José LEUNDA, Julio MOREAU
(de Montevideo).

L'épidémie de diphtérie de Montevideo de 1928 nous a fourni l'occasion d'étudier une série de cas (15) peu communs par leurs manifestations cliniques et leurs évolutions, qui correspondent à un type clinique de diphtérie bien défini : à la *diphtérie maligne*.

Bien que notre travail ait un but bactériologique, nous voulons faire quelques considérations, les essentielles, d'ordre clinique, sur cette forme bien particulière de la diphtérie telle que nous l'avons observée.

Nous n'étions pas habitués à voir ce type de diphtérie et nous n'avons pas trouvé, dans les livres classiques, une description de cette maladie superposable à nos observations.

Peut-être le but didactique des traités sur la diphtérie oblige les auteurs à décrire de nombreuses formes cliniques qui rendent différent et contradictoire le critérium de diagnostic de la diphtérie maligne pour chaque pédiatre.

C'est ce que nous avons observé dans notre récent voyage, dans les différentes cliniques de France, Allemagne, Italie et Danemark. Nous allons décrire la diphtérie maligne telle que nous l'avons vue chez nos malades.

Pour nous, la diphtérie maligne est une maladie bien caractéristique et absolument différente de la diphtérie commune.

Elle paraît une maladie différente de la diphtérie commune, comme la grippe épidémique semble différente de la grippe sporadique, comme la scarlatine maligne (forme hypertoxique) semble différente de la scarlatine commune. Pour nous, *la diphtérie maligne est généralement primitive*, caractérisée surtout par une *hypertoxicité*. On trouve des signes locaux et généraux typiques :

Signes locaux. — 1° *Membrane* extensive confluente et adhérente, qui envahit en quelques heures toute la gorge : les amygdales, les piliers, la luette et le pharynx. La membrane est de couleur gris sale, brunâtre, noirâtre et d'odeur fétide.

2° La *muqueuse* buccale, sur laquelle s'implante la membrane, est, au contraire de la diphtérie commune, très malade : elle est rouge, œdémateuse, sanguinolente.

3° Le *cou* est tuméfié par l'inflammation ganglionnaire, périganglionnaire et du tissu cellulaire sous-cutané. Il y a adénite, périadénite et cellulite toxiques du cou.

4° *Rhinite bilatérale* sanguinolente ou séro-sanguinolente, fétide.

Signes généraux. — 1° *Etat toxique.* — Il y a une atteinte profonde et précoce de l'état général avec facies toxique, dyspnée toxique et apathie extrême.

2° La *pâleur* précoce et persistante jusqu'à la fin de la convalescence n'est pas toujours en relation avec l'anémie.

Autres signes. — La *température* n'est pas caractéristique (38 à 39°). Elle accompagne généralement les premiers jours de la maladie pour descendre ensuite aux environs ou en dessous de la normale le cinquième ou le sixième jour.

Le *pouls*, fréquemment tachycardique, a, chez l'enfant, moins de valeur que chez l'adulte.

Le *foie* est généralement gros et douloureux. La douleur abdominale, accompagnée de vomissements et simulant la péritonite (signalée par Louis Martin), est souvent en rapport avec l'hépatite toxique qui est précoce.

L'*évolution* est caractéristique.

Les membranes commencent à tomber en bloc le quatrième ou le cinquième jour du traitement.

Les paralysies précoces apparaissent et la pâleur, l'asthénie et l'hépatomégalie persistent pendant la convalescence.

Dans cette longue convalescence, très peu satisfaisante, la mort subite est un aboutissant assez fréquent.

Quelquefois des signes de dilatation cardiaque apparaissent et le vomissement, précédant de peu la mort, est un signe de grande valeur (Marfan).

Tel est le syndrome secondaire de la diphtérie maligne décrit par le professeur Marfan et c'est dans ce sens que nous le comprenons. Si syndrome secondaire signifie continuation de la diphtérie maligne, nous sommes d'accord pour cette dénomination, puisque la majorité des éléments constituant le syndrome (pâleur, apathie, hépatomégalie) apparaissent depuis le début de la maladie. Mais, si par secondaire on comprend une évolution qui succède à la diphtérie maligne, nous ne partageons pas cette opinion.

C'est ce que la clinique nous a montré sur la diphtérie maligne.

La symptomatologie que nous venons de décrire est constante à divers degrés chez tous nos malades, et c'est seulement à la maladie qui se présente cliniquement sous cette symptomatologie que nous réservons le nom de diphtérie maligne.

Nous avons rencontré aussi des *diphtéries associées*, décrites par Sevestre et Martin. Ce sont des diphtéries graves, quelquefois toxiques, avec grosse adénopathie, qui peuvent évoluer vers la suppuration. Elles sont rebelles à la sérothérapie et peuvent prêter à confusion avec la diphtérie maligne pendant les périodes d'épidémie de cette dernière.

Mais les diphtéries associées, comme les diphtéries graves ou les diphtéries aggravées par divers facteurs (diphtéries abandonnées sans traitement ou mal soignées, terrain, etc.), ainsi que les diphtéries compliquées, doivent être complètement séparées et différenciées de la diphtérie maligne.

Plan d'étude. — Sur chaque malade dont l'examen clinique faisait penser à une diphtérie, on a analysé l'exsudat par des examens directs et des cultures sur divers milieux d'élection, dans le but de confirmer le diagnostic et d'étudier la flore microbienne.

Nous profitions de ce matériel pour isoler les bacilles de Lœffler et étudier leur pouvoir toxigène que nous estimons de grande importance, vu qu'il n'y avait aucune référence sur la toxicité de la diphtérie dans notre pays.

Cette étude nous a paru augmenter d'importance quand nous avons constaté que, contrairement aux idées courantes, il n'y avait pas d'association microbienne qui pouvait expliquer la malignité de certains cas.

En plus, nous avons complété notre étude en faisant des hémocultures quand la clinique nous faisait supposer l'existence d'un état septicémique.

Nous avons pratiqué aussi quelques autopsies.

Presque tous les malades étudiés ont appartenu à notre service des contagieux de l'hôpital d'enfants (Pedro Visca).

Étude bactériologique. — 1° Examen direct. — Sur 80 cas examinés, nous avons trouvé associée aux trois types du bacille de Lœffler la flore habituelle des amygdales augmentée dans 38 cas et, dans 21 cas, diminuée probablement par le traitement local au moyen de badigeonnages antiseptiques. Ladite flore était formée principalement par l'entérocoque, le pneumocoque, le *Micrococcus catarrhalis*, le staphylocoque, le streptocoque et en plus, avec fréquence (9 cas), des spirilles et des bacilles fusiformes. Cette énumération se rapporte à la constatation d'un ou deux éléments par préparation. Généralement, nous n'avons pas trouvé la prédominance de ces germes, sauf dans deux cas où nous avons trouvé, dans l'un, une association fusospirillaire correspondant à une angine de Vincent, et, dans l'autre, un streptocoque hémolytique qui correspondait à une scarlatine.

Quant au bacille de Lœffler, on a trouvé les trois types classiques, long, moyen et court, en prédominance variable et en général en petite quantité. Dans 7 cas, nous n'avons pas trouvé de formes bacillaires vraiment caractéristiques, bien que le diagnostic clinique de diphtérie et même de diphtérie grave s'imposât.

Ceci démontre clairement le peu d'importance que nous devons accorder à l'examen direct pour le diagnostic de diphtérie quand le bacille n'est pas caractéristique. Mais nous devons ajouter que, dans la majorité des cas, on trouve des formes de bacille de Lœffler assez caractéristiques pour permettre d'établir une forte présomption en faveur de la diphtérie.

Chez quelques malades, nous avons trouvé une grande prédominance du bacille de Lœffler sur l'autre flore microbienne, donnant l'impression de se trouver en présence d'une culture. Quant aux différents types du bacille de Lœffler, nous les avons trouvés avec la fréquence suivante : Lœffler long, 28 cas ; moyen, 37 cas ; court, 6 cas. Dans 10 cas on a trouvé simultanément le bacille d'Hoffman. Nous devons ajouter que, pour tous ces examens, nous avons suivi une technique scrupuleuse, en pratiquant les prélèvements dans les points d'élection.

2° Cultures. — *Milieux utilisés.* — A côté du milieu de culture classique, sérum de bœuf coagulé, nous avons utilisé d'autres milieux auxiliaires, entre autres le sérum de Lœffler coagulé, la gélose-sang et la gélose glucosée. Nous avons essayé également quelques milieux spéciaux comme celui de Costa auquel on attribue une grande valeur pour le diagnostic précoce. Le classique sérum de bœuf coagulé et le sérum de Lœffler coagulé nous ont paru très fidèles au point de vue du diagnostic de la diphtérie. Dans le sérum de Lœffler coagulé, les cultures sont plus abondantes que dans le premier, mais moins caractéristiques. En général, avec ces milieux nous pouvons faire le diagnostic entre douze et dix-huit heures de culture. La gélose-sang nous a paru comme un milieu de culture de grande valeur, le développement du bacille de Lœffler est très rapide et ceux-ci sont plus abondants que dans les milieux antérieurs. Avec ce milieu, on pourrait faire un diagnostic plus précoce qu'avec le sérum coagulé, mais il a une moindre électivité pour le bacille de Lœffler, permettant en même temps le développement de la flore associée. En plus, les bacilles de Lœffler acquièrent des formes moins caractéristiques, se présentant

plus longs et plus gros que dans les autres milieux, et ceci est un grand inconvénient pour les différencier morphologiquement de quelques diphtérimorphes et surtout d'un bacille à Gram positif (sporulé) qui peut se trouver dans quelques exsudats pharyngés et qui est d'une croissance très abondante.

Technique pour les diagnostics par les cultures. — Nous utilisons le sérum de bœuf coagulé ou de Lœffler indistinctement et, en plus, la gélose-sang comme milieu auxiliaire des cultures. Nous faisons le premier examen entre douze et dix-huit heures, le second après vingt-quatre heures, le troisième après quarante-huit heures.

Dans des cas de diphtérie, les cultures se sont montrées généralement positives entre les douze et dix-huit premières heures. Exceptionnellement, un cas négatif au premier examen est devenu positif dans les heures suivantes.

Généralement, nous considérons comme négatifs les résultats d'un examen quand, dans les quarante-huit heures, le Lœffler n'a pas poussé. La gélose-sang fut toujours un excellent auxiliaire. Les résultats négatifs sur gélose-sang permettent d'écarter la diphtérie, surtout quand la culture sur sérum coagulé s'est montrée douteuse dans les premières heures.

La règle suivie pour le diagnostic positif ou négatif a été la suivante : premier examen après douze heures ; deuxième après dix-huit heures ; troisième après vingt-quatre heures ; quatrième après quarante-huit heures. Si, après cette dernière période, le bacille de Lœffler n'a pas poussé, le résultat est considéré négatif. Cependant, pour la confirmation définitive du diagnostic, nous avons utilisé aussi l'étude des réactions biochimiques, surtout la fermentation des sucres, et l'étude du pouvoir toxigène de la façon que nous indiquerons plus loin.

La fermentation des sucres. — L'étude de cette action peut se faire seulement sur les échantillons microbiens absolument purs, vu que beaucoup sont les espèces microbiennes qui peuvent présenter une action analogue. De sorte que cette étude n'est pas applicable pour le diagnostic clinique habituel, étant données les difficultés et le temps qu'exige l'isolement du bacille de Lœffler, en partant des cultures, toujours très impures, des exsudats pharyngés. Mais elle a une grande valeur comme méthode d'étude pour identifier sûrement les bacilles de Lœffler, les séparant du groupe des diphtérimorphes avec lequel on les confond facilement. L'étude de ces propriétés est absolument nécessaire quand on veut, par exemple, étudier le pouvoir toxigène pour éliminer quelques diphtérimorphes de ceux auxquels on pourrait attribuer les caractères du Lœffler non toxigène. Nous disons donc que, pour affirmer l'existence du Lœffler non toxigène comme il a été fait souvent, il est nécessaire d'établir d'abord les caractères du véritable bacille de Lœffler pour lesquels nous croyons l'étude des actions de fermentation indispensable.

Tous les échantillons étudiés par nous ont été parfaitement identifiés en utilisant les fermentations. Il y a sur les actions de fermentation du bacille de Lœffler pour quelques sucres, des différences appréciables suivant les auteurs. Quant au glucose, tous les bactériologistes sont d'accord : le bacille de Lœffler le fait fermenter avec formation d'acide. Les diphtérimorphes de la gorge ne le font pas fermenter, mais, par contre, il est fermenté de la même façon que par le bacille de Lœffler, par le *Bacillus cutis communis*. Quant aux autres sucres, les avis sont partagés. Suivant Martin (cité par Chistiansen), le bacille de Lœffler rend acide le bouillon avec dextrose, lévulose, saccharose, glycérine et galactose, pendant qu'il ne produit pas d'acide dans le bouillon avec glycogène, amidon, lactose, maltose et raffinose. Pour certains, de majeures ressemblances se rencontrent entre le bacille de Lœffler et le *Bacillus cutis communis*, entre le Lœffler et le xérosis pour d'autres. Mais heureusement le dernier n'est pas l'hôte habituel du pharynx de l'homme. Les différences seraient les suivantes : le bacille de Lœffler fermente la dextrine et pas la saccharose, le *Bacillus cutis communis* fermente la saccharose et pas la dextrine.

Nous n'avons pas essayé la dextrine parce que nous n'en avons pas trouvé dans le commerce; par contre, il nous semble peu probable d'obtenir des résultats réguliers avec ce produit, vu que c'est un mélange de plusieurs hydrates de carbone et non d'une espèce chimiquement définie. Il est probable que les résultats irréguliers obtenus par les différents auteurs sont dus, en dehors de la pureté des sucres utilisés, à la méthode suivie, puisqu'on a utilisé différents réactifs indicateurs du virage acide et on n'a pas bien déterminé le point de départ d'acidification du milieu. Nous croyons qu'il est d'une importance fondamentale de bien préciser les conditions d'expérience, surtout pour les points initial et terminal des réactions, l'égalité des concentrations des sucres et qu'il serait indispensable d'exprimer les réactions par le *p*H. Nous avons suivi la technique suivante :

Milieu de culture : sérum aqueux avec l'indicateur d'Andrade. Pour préparer l'indicateur d'Andrade (*Standard methodes*, Wadiworth, p. 102) on dissout :

Fuchsine acide (5)	2gr,50
Eau distillée..........	100 cent. cubes.
Solution N de soude...	100 —

Il est établi que la fuchsine acide est transformée en une leucobase par l'action de la soude et se colore par l'acidification du milieu. Le milieu complet se prépare de la façon suivante :

Eau distillée...........	80 cent. cubes.
Sérum de cheval........	20 —
Indicateur d'Andrade...	1 —

On dissout le sérum dans l'eau et on le fait chauffer au bain-marie, ébullition vingt minutes. On ajoute l'indicateur et on laisse refroidir à la température de la pièce. On titre 10 centimètres cubes de sérum avec de l'acide à ajouter pour le total du milieu à préparer et on termine avec de l'acide chlorhydrique.

Solution N : elle se distribue en tubes d'essai en quantité mesurée de 4cc,5 ou de 9 centimètres cubes suivant que l'on désire. Les sucres se préparent en solution à 10 p. 100 séparément et sont mis dans des ampoules d'un demi-centimètre cube ou de 1 centimètre cube et on stérilise à 100° pendant une heure et trois jours consécutifs ; ensuite on les incorpore dans le milieu de culture à raison d'un demi-centimètre cube pour les tubes de 4cc,5 et de 1 centimètre cube pour les tubes de 9 centimètres cubes. Les milieux sont ainsi avec 1 p. 100 de sucres. Les fermentations inteuses, dans le sens acide, sont caractérisées par l'apparition d'une couleur rouge et par la coagulation du milieu, les fermentations légères par une légère teinte rosée. Avec cette méthode, nous avons obtenu des résultats complètement réguliers et que nous exposons dans le tableau suivant.

BACILLES DE LŒFFLER.

SOUCHES microbiennes	GLUCOSE	LÉVULOSE	SACCHAROSE	MALTOSE
1	+ + + +	— —	— —	— ±
2	+ + + +	— —	— —	— ±
3	+ + + +	—	— —	— ±
4	+ + + +	— —	— —	— ±
5	+ + + +	— —	— —	— ±
6	+ + + +	— —	— —	— ±
7	+ + + +	— —	— —	— ±
8	+ + + +	— —	— —	— ±
9	+ + + +	— —	— —	— ±
10	+ + + +	— —	— —	— ±
11	+ + + +	— —	— —	— ±
12	+ + + +	— —	— —	— ±
13	+ + + +	— —	— —	— —
14	+ + + +	— —	— —	— ±
15	+ + + +	— —	— —	— ±
16	+ + + +	— —	— —	— ±
17	+ + + +	— —	— —	— ±
18	+ + + +	— —	— —	— ±
19	+ + + +	— —	— —	— ±
20	+ + + +	— —	— —	— —
21	+ + + +	— —	— —	— ±
22	+ + + +	— —	— —	— —
23	+ + + +	— —	— —	— ±
24	+ + + +	— —	— —	— —

BACILLES DIPHTÉRIMORPHES.

SOUCHES microbiennes	ORIGINE	GLUCOSE	LÉVULOSE	SACCHAROSE	MALTOSE
1	Urètre.	—	— —	— —	— —
2	—	— —	— —	— —	— —
6	—	— —	— —	— —	—
8	Vagin.	— +	—	— —	+
11	Pharynx.	—	— —	— —	— —
13	Fécal.	— —	— —	— —	— —
15	Pharynx.	— —	— —	— —	—
17	Biliaire.	— —	— —	—	— —
19	Pharynx.	— —	— —	— —	—
20	—	— —	— —	— —	— —

Le signe (+) correspond à la fermentation acide et leur nombre indique le degré d'inteusité ; le signe (±) correspond à une légère teinte rosée, indice douteux de la fermentation acide. Dans chaque colonne, le signe de gauche correspond à la lecture après vingt-quatre heures et celui de droite à la lecture après quarante-huit heures de culture.

Par la lecture des tableaux, on observe que toutes les souches de bacilles de Lœffler ont fermenté intensément le glucose dans les vingt-quatre heures et que la plupart donnent des indices de légère fermentation après quarante-huit heures avec le milieu maltosé. Par contre, aucun des diphtérimorphes n'a fermenté les sucres dans les vingt-quatre heures, et dans les quarante-huit heures seulement la souche n° 8 donnait des indices de fermentation dans le glucose et la maltose, sans coagulation du milieu. Ainsi l'action fermentative du bacille de Lœffler, dans les conditions dans lesquelles nous avons opéré, se manifeste intensément dans le glucose et ensuite dans la maltose.

Etude du pouvoir toxigène des souches isolées dans l'Uruguay. — Nous avons isolé, afin de pouvoir bien étudier leurs caractères, 26 souches de bacilles de Lœffler, provenant presque en totalité de l'épidémie de 1928. Nous avons maintenu les cultures en sérum coagulé et milieu Park Williams. Ces derniers pour l'étude du pouvoir toxigène.

Type morphologique des souches. — Quoique nous soyons d'accord avec la majeure partie des bactériologistes dans le sens de la petite valeur à donner aux dimensions du bacille de Lœffler pour la classification des souches de diphtérie, vu qu'elles ne se présentent pas en formes pures, nous avons tâché de faire une classification pour s'assurer qu'il n'y avait aucune relation entre les dimensions du bacille de Lœffler et leur pouvoir toxigène. Pour cela, nous avons pris comme base

les cultures de vingt-quatre heures en sérum coagulé, qui est le milieu classique. Nous avons évité les résultats discordants, vu les variations morphologiques du bacille diphtérique dans les différents milieux de culture : gélose, sang, milieu glucosé, etc Par contre, dans le milieu liquide Park Williams, les formes moyennes ont prédominé. Pour la classification, nous avons adopté les dimensions suivantes données par Besson : bacille court, coccobacille mesurant de 1 à 2 microns de longueur ; bacille long mesurant de 4 à 5 microns ou plus de long.

Deux souches ont été exclusivement de type long. Dix-neuf ont été exclusivement moyennes ou à prédominance de formes moyennes, associées soit aux formes longues (6 cas), soit aux formes courtes (4 cas).

Préparation des toxines. — *Milieu de culture.* — Nous avons étudié le milieu de Park Williams (Murillo, p. 32) en le modifiant par l'élimination des sucres avec la levure de bière. Résumé de la préparation : viande de veau dégraissée, piquée, 100 grammes ; eau, 1 litre ; 100 grammes de levure de bière fraîche contenue dans un morceau d'étoffe formant une poupée, et le tout est placé dans l'infusion de viande. On le met à fermenter dans l'étuve à 37° pendant une heure ; on le chauffe d'abord et on le fait bouillir après ; filtration avec une gaze pour séparer la viande. Ajoutons 20 grammes de peptone Witte et 5 grammes de sel commun. Ajustage de la réaction : autoclave, filtration, distribution, stérilisation et autoclave. En commençant la réaction du milieu, nous adoptons une acidité à la phénolphtaléine équivalant à 5 centimètres cubes de la solution normale acide par litre, ensuite adoptons le pH 7,4. Pour les préparations des toxines, les cultures ont été faites dans ce milieu, dans des tubes d'essai étroits de 7 à 8 millimètres de diamètre avec 4 centimètres cubes de bouillon en haut ; neuf jours de culture à 37°. Quand la toxine n'est pas inoculée immédiatement, on la couvre avec de la vaseline liquide et on la conserve dans la glacière. Jamais les cultures n'ont été stérilisées ou filtrées. Pour les inoculations, on utilise les concentrations suivantes :

1° Toxine pure.		
2° Sérum physiologique.	19 cc.	valeur 1 cc. = 0cc,050
Toxine	1 cc.	
3° Sérum physiologique.	24cc,5	valeur 1 cc. = 0cc,020
Toxine	0cc,5	
4° Sérum physiologique.	49cc,5	valeur 1 cc. = 0cc,010
Toxine	0cc,5	

Les dilutions se font toujours au moment de les injecter, en utilisant le matériel aseptique et des mesures contrôlées. La capacité des seringues employées a également été contrôlée. On a utilisé des cobayes de 200 à 300 grammes. Les inoculations sous-cutanées ont été faites dans la région inguinale. Les cobayes morts ont toujours été autopsiés pour constater s'ils avaient des lésions spécifiques. Les doses minima mortelles ont toujours été répétées, pour déduire l'intervention des facteurs individuels ou incidentels. Nous devons ajouter également que les preuves du pouvoir toxigène se firent dans beaucoup de souches après plusieurs mois d'isolement et pendant ce temps furent conservées dans un milieu liquide (bouillon Park Williams) en le repiquant fréquemment. Peut-être ceci pourrait avoir quelque influence sur le pouvoir toxigène élevé trouvé dans plusieurs souches. Pour nous assurer des conditions de culture pour la production de la toxine, nous faisions généralement en même temps la culture des deux échantillons toxigènes de Pasteur et Rockefeller provenant de l'Institut bactériologique du Département national argentin. Comme on verra par les résultats, ces échantillons ne sont pas plus toxigènes que quelques-uns de ceux que nous avons isolés, vu que primitivement leur toxine tuait aux doses variant entre 0cc,004 et 0cc,005.

TABLEAU QUI RÉSUME LES RÉSULTATS.

Souches nos	Dose mortelle.	Dose non mortelle.
Rockefeller	0cc,010	0cc,005
Pasteur	0cc,010	0cc,005
3 (diphtérie bénigne)	0cc,010	0cc,005
4 (diphtérie bénigne)	0cc,010	0cc,005
5 (angine maligne, mort)	0cc,010	0cc,005
6 (angine bénigne)	0cc,010	0cc,005
7 (angine et croup guéris)	0cc,020	0cc,010
8 (angine maligne guérie)	0cc,010	0cc,005
9 (angine et croup sévère guéris)	0cc,020	0cc,010
10 (angine grave guérie)	0cc,020	0cc,010
11 (angine commune)	0cc,020	0cc,010
12 (angine maligne avec syndrome secondaire, guérison)	0cc,020	0cc,010
13 (angine grave et croup, mort)	0cc,020	0cc,010
14 (angine bénigne)	0cc,020	0cc,010
15 (angine bénigne)	0cc,010	0cc,005
16 (angine bénigne érythémateuse)	0cc,020	0cc,010
17 (angine maligne et croup mortel)	0cc,050	0cc,020
18 (angine commune)	0cc,050	0cc,025
19 (angine et croup guéris)	0cc,020	0cc,010
20 (diphtérie bénigne)	0cc,050	0cc,025
21 (angine et croup guéris)	0cc,020	0cc,010
22 (diphtérie bénigne)	0cc,050	0cc,025
23 (angine diphtérique grave et phlegmoneuse)	0cc,050	0cc,025
24 (angine commune et croup)	0cc,020	0cc,010
26 (diphtérie bénigne)	0cc,050	0cc,020
27 (angine maligne hypertoxique mortelle)	0cc,020	0cc,010
28 (angine diphtérique)	0cc,050	0cc,020
29 (angine maligne guérie)	0cc,010	»

En résumé, sur 26 souches étudiées en excluant celles de Pasteur et de Rockefeller, 7 tuèrent avec 0cc,010 ; 13 avec 0cc,020 et 7 avec 0cc,050, ce qui prouve que cette épidémie de diphtérie que nous avons étudiée en Uruguay présentait un pouvoir toxigène très élevé.

Nous ne pouvons reproduire ici l'observation même résumée des 26 cas qui ont servi de base à cette étude bactériologique ; contentons-nous de dire que les uns concernaient des diphtéries malignes du type que nous avons défini au début de cette étude, d'autres des diphtéries graves, des diphtéries asso-

ciées, des diphtéries compliquées de croup et d'accidents divers et quelques-uns des diphtéries bénignes. Or, dans la majorité de ces cas, les bacilles étaient d'un pouvoir toxigène très élevé, même alors que cliniquement les diphtéries ont évolué de manière bénigne. Inversement, quelques cas de diphtérie maligne ont eu à leur origine des bacilles de Lœffler d'un pouvoir toxigène peu élevé. Malgré ces constatations qui montrent que la toxicité bacillaire n'est pas en relation constante avec la toxicité clinique de la diphtérie, il est vraisemblable, d'après nos constatations dans ces divers cas, que certaines diphtéries malignes sont dues au pouvoir toxigène élevé du bacille de Lœffler, mais on ne peut affirmer cette relation de manière formelle.

Conclusions. — 1° Il existe, en Uruguay, des souches de bacille de Lœffler dotées d'un pouvoir toxique aussi élevé que celui du bacille toxigène de l'Institut Pasteur et de l'Institut Rockefeller. Ce pouvoir toxique élevé peut expliquer plusieurs des cas de diphtérie maligne que nous avons étudiés.

2° Nous avons trouvé également quelques diphtéries cliniquement bénignes guéries avec une petite quantité de sérum et dues à des bacilles doués d'un pouvoir toxigène très élevé.

3° Nous avons trouvé des diphtéries malignes qui, au contraire, ont donné des bacilles de Lœffler d'un pouvoir toxigène peu élevé.

4° Nous n'avons constaté aucune relation précise entre le type morphologique du bacille (court, moyen ou long) et son pouvoir toxigène.

TUMEUR CÉRÉBRALE, APHASIE DE WERNICKE, ÉVOLUTION LENTE ET DE LONGUE DURÉE

PAR

D. PAULIAN et **Serge AXENTE**

(Travail du service neurologique de l'Hôpital Central des maladies mentales et nerveuses. Médecin en chef : Dr Paulian.)

Intérêt de la question. — Les cas où l'aphasie de Wernicke est due à une tumeur cérébrale ont un intérêt particulier : 1° par leur rareté relative ; 2° parce que les aphasies des tumeurs ont une évolution assez spéciale, progressive, débutant à petit bruit pour s'aggraver lentement et de façon pour ainsi dire continue (Ch. Foix). Mais le cas exposé ci-dessous soulève en plus la question encore si complexe de la pathogénie des aphasies, que la neurologie ne parvient pas à éclaircir.

La doctrine classique et ancienne de l'aphasie admet l'existence dans la corticalité cérébrale d'une zone dite de Broca, centre des images motrices situé dans le pied de la troisième frontale gauche ; et d'une zone dite de Wernicke, centre des images sensorielles situé vers la région moyenne des deux premières circonvolutions temporales (images auditives) et au niveau du pli courbe (images visuelles). Les aphasies corticales proviennent de la lésion directe de la zone motrice (aphasie de Broca) ou de la zone sensorielle (aphasie de Wernicke). On admettait encore des aphasies pures (aphasie motrice pure, surdité ou cécité verbales pures) pour les cas où les lésions étaient sous-corticales, sous-jacentes aux principales zones du langage.

D'après la conception de Dejerine, il faut diviser les aphasies en deux grandes classes suivant que le langage intérieur est ou non atteint. Dans tous les cas de lésions corticales, le langage intérieur est touché. Quand la lésion est sous-corticale, on observe des aphasies pures sans perte du langage intérieur.

Pierre Marie, dans trois articles capitaux (Revision de la question de l'aphasie, *Semaine médicale*, 23 mai, 17 et 28 octobre 1906), critique, dans la doctrine classique de l'aphasie, sa localisation anatomique, sa description clinique et sa pathogénie. D'après lui, les lésions de la zone de Wernicke, qu'elles soient *corticales* ou *sous-corticales*, donnent l'aphasie de Wernicke ou l'aphasie proprement dite dans laquelle l'intelligence est profondément troublée. Pierre Marie, qui ne reconnaît pas la doctrine des centres sensoriels du langage dans la zone de Wernicke, fait remar-

quer que les lésions en foyer limitées à la corticalité sont d'une extrême rareté ; la substance blanche est toujours atteinte et dans une assez grande profondeur. Il se trouverait bien plutôt porté à regarder la lésion de la substance blanche de la zone de Wernicke comme prenant la part la plus importante dans la genèse de l'aphasie. Il a vu des cas où la substance blanche sous-jacente à la zone de Wernicke est seule atteinte. Ce sont des cas de la *forme profonde,* d'après lui.

Notre cas vient à l'appui de la conception de Pierre Marie, car, sans que la corticalité soit atteinte, le langage intérieur est profondément touché, la tumeur n'intéressant que la substance blanche sous-jacente à la zone de Wernicke.

En dehors de cet intérêt d'ordre scientifique, notre cas présente aussi un intérêt d'ordre pratique et diagnostique.

Voici une tumeur cérébrale qui, durant quinze ans environ, ne s'est manifestée que par un seul symptôme : la céphalée sous la forme d'accès périodiques, associée de bourdonnements d'oreilles. Il n'est pas étonnant de voir des cas semblables traités sans aucun résultat, étant pris pour des migraines chez des sujets arthritiques, ou pour une toxi-infection quelconque difficile à dépister. Quand le diagnostic devient évident, comme dans notre cas, le traitement devient malheureusement presque impossible. Guérir une aphasie de Wernicke à soixante ans, c'est une impossibilité.

Observation clinique.

Le 19 août 1930, Mme E. V..., âgée de soixante-deux ans, entre dans notre service en raison d'une céphalée vive, des vertiges et de la diminution de l'acuité auditive.

Voici l'histoire de la maladie telle que sa famille nous l'a racontée :

Le début remonte à 1915 par des céphalées qui survenaient périodiquement par accès. La céphalée, d'abord légère, intermittente, diffuse, devient progressivement plus violente, plus persistaute et presque continue, s'accompagnant de bourdonnements d'oreilles.

Progressivement, la malade a présenté une diminution de l'acuité auditive de l'oreille droite qui, à la suite de la fièvre typhoïde (1917), arriva à la surdité presque complète. Pendant treize ans, cet état persiste, tel quel, sans changement. En fin de décembre 1929, l'acuité auditive commence à diminuer aussi à l'oreille gauche. En avril 1930, surviennent à plusieurs reprises des vertiges et des vomissements sans efforts, « en fusée », surtout à l'occasion d'un changement de position. La malade ne peut plus écrire ni lire comme autrefois. La vue, la mémoire et l'intelligence ont diminué progressivement. La malade se met à perdre de temps en temps ses urines au lit. Pour compléter son histoire, on peut ajouter que ses *antécédents personnels,* à part une fièvre typhoïde (1917), sont excellents. Elle a une sœur qui est sourde des deux côtés.

Notre examen somatique ne décèle pas grand'chose. L'acuité auditive est diminuée de deux côtés, presque

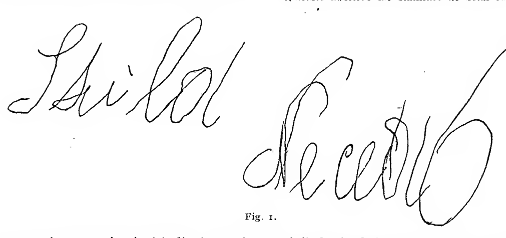


Fig. 1.

abolie du côté droit. La malade marche lentement, difficilement, avec tendance à la rétropulsion ; on ne peut pas la faire marcher longtemps par crainte des vertiges et des vomissements. Gâtisme. Tension artérielle : Mx 12, Mn 7,5 (Vaquez). Au reste, rien d'anormal.

En causant avec la malade, on est frappé par les gros troubles du langage intérieur et les troubles psychiques, ce qui nous a déterminé à faire un examen méthodique, psychique et aphasique.

Examen psychique. — La malade est dans un état confusionnel, avec des phénomènes d'assonance. Confusion dans l'identification des mots. Le sens de l'orientation est altéré aussi bien pour le temps que pour l'espace. Amnésie de fixation et rétrograde avec délire de confabulation. L'affectivité et l'idéation sont diminuées également. On a beaucoup de peine à fixer l'attention, et il faut répéter plusieurs fois les questions pour avoir une réponse qui, le plus souvent, est à côté. La capacité de concentration est très diminuée. Elle fait un grand effort pour être présente et pouvoir répondre à nos questions. La malade est dans un état d'indécision et de crédulité exagérée. Elle n'est capable d'aucune initiative par manque de volonté.

Examen de l'aphasie. — *Arthrie.* La malade parle sans aucun trouble d'articulation. Pas d'anarthrie, pas de dysarthrie. Phonation correcte.

Langage intérieur.

A. **L'élément amnésique.** — 1° PAROLE SPONTANÉE. — On présente à la malade une série d'objets pour les faire

nommer. Elle cherche ses mots, mais n'arrive presque jamais à les trouver : *oubli du vocabulaire.*

« Racontez-moi votre maladie.

— Oui, ma maladie... je suis malade, monsieur, je suis très ahurie, ici-là (en montrant sa tête)... ahurie... ma maladie, oui... ahurie... et puis j'ai mal au dos... j'ai commencé à avoir mal... comment dirais-je... oui dans toute la maladie... et aujourd'hui il y a deux semaines.. Voilà, aussi j'ai mal... et si j'étais par terre et je ne pouvais pas me *coucher* (déformation du mot roumain : coucher), oui, voilà, ça c'est toute la maladie (1). »

— Dites : étagère.

R. : Mot. déformé.

— Artilleur.

R. : Mot déformé.

— Je mets mes chaussures.

R. : Elle emploie d'autres mots déformés.



Fig. 2.

On lui fait énumérer les mois de l'année, en commençant par janvier.

« C'est facile, mais je ne sais pas... sais pas, monsieur.

— Dites les jours de la semaine.

— Facile... très facile, mais je sais pas. »

En lui montrant un morceau de pain :

« Qu'est-ce que c'est que ça?

— Je ne sais pas.

— C'est un chapeau?

Existence de *phénomènes dysphasiques : emploi d'un mot pour un autre et déformation des mots.*

B. **L'élément agnosique : compréhension.** — 1° Parole.

— Ouvrez la bouche.

R. : La malade ouvre la bouche.

— Fermez les yeux.

R. : Rien.

— Portez l'index de votre main gauche au bout de votre nez.

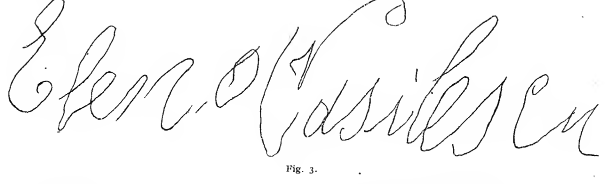


Fig. 3.

— Oui, chapeau !

— Du pain?

— Oui, du pain ! »

On lui montre une tasse.

« Qu'est-ce que c'est?

— Oui, du pain ! »

Intoxication par le mot : pain.

2° Parole répétée. — « Dites : tasse. »

Elle déforme le mot roumain : tasse.

« Dites : Je vais au marché pour acheter des pommes de terre.

— Comment? Comment dois-je dire? Comme j'ai pensé? Oui, des pommes de terre !

(1) Les réponses comme les questions ont été faites en roumain. Les mots roumains employés par la malade sont déformés et remplacés par d'autres. Le texte est traduit mot à mot. Il n'y a aucun sens dans les réponses de la malade.

R. : La malade ouvre la bouche.

L'épreuve des trois papiers (P. Marie) est mal et incomplètement exécutée.

Il y a surdité verbale.

2° Lecture. — On lui fait lire une carte postale qu'elle a reçue.

R. : La malade essaie de lire, mais elle ne reconnaît pas les lettres.

« Monsieur, j'ai tout oublié, je suis très ahurie. »

Elle ne peut pas lire ni comprendre les mots : chère maman.

— Lisez ceci : ECHO.

R. : M... I... O... H.

On lui donne un journal à l'envers pour lire. La malade le met dans la bonne position et essaie de lire. Elle lit autre chose et confond même les lettres (cécité littérale).

On lui remet une série d'ordres écrits :

— Montrez la langue !

R. : Elle essaie de lire, mais c'est tout autre chse.

— Donnez-moi votre main droite !

R. : Essaie de lire : « la fin du mois ».

Il y a cécité verbale (alexie totale).

C. **L'élément dysphasique : expression.** — 1° VOCABULAIRE PARLÉ. — *Il y a de la paraphasie et de la jargonaphasie.*

2° VOCABULAIRE ÉCRIT. — *a.* Ecriture spontanée (fig. 1).



Fig. 4.

b. Ecriture dictée :

— Azi e 4 septembrie (aujourd'hui, c'est 4 septembre) (fig. 2).

— J'écrivais très bien autrefois, monsieur.

— Ecrivez votre nom (fig. 3).

c. Ecriture copiée :

Palarie (chapeau). ESTE (il est) (fig. 4).

Il y a agraphie subtotale sans écriture servile.

Domaine intellectuel. — A. **Mémoire.** — Amnésie de fixation et rétrograde. Perte du sens de l'orientation.

B. **Souvenirs didactiques.** — « Quelle est la capitale de l'Allemagne?

— Toutes.

— La capitale de la France?

— La France.

— Comment s'appelle le premier roi de Roumanie?

— Je ne pense pas à cela, maintenant. »

Atteinte des souvenirs didactiques et du calcul.

La malade ne connaît plus la langue française qu'elle parlait autrefois.

C. **Mimique intellectuelle.** — Profondément altérée

Systèmes neurologiques associés.

1° Pas d'hémiplégie droite ;

2° Pas d'hémianesthésie droite ;

3° Pas d'hémianopsie latérale homonyme droite ;

4° Apraxie idéatoire ;

5° Légère apraxie idéo-motrice.

L'examen des yeux (fond d'œil). — Les papilles des deux côtés ont les bords légèrement effacés, les veines dilatées. Les papilles ont une couleur gris jaunâtre. Léger œdème péripapillaire. On peut penser à une stase papillaire.

Ponction lombaire. — Tension 37 couché (Claude).

Liquide xanthochromique.

Albumine, 0,40 p. 100 (Sicard).

Lymphocytes : 1.

Wassermann, Pandy, Nonne Apelt et Weichbrodt négatifs.

A partir du 6 septembre, la malade ne parle plus du tout. Pouls : 120, filiforme, arythmique (fréquentes extrasystoles), température 38°,5. Etat de torpeur, de somnolence et ensuite subcomateux avec des phénomènes catatoniques aux membres supérieurs, réflexes d'automatisme exagérés ; gâtisme. Elle est morte le 11 septembre en état comateux.

* * *

Nous avons fait le *diagnostic* en nous basant sur les deux ordres de symptômes :

1° Signes de compression générale (syndrome d'hypertension cranienne).

2° Signes de compression locale ou de foyer : aphasie de Wernicke. Les signes de localisation prédominaient sur ceux de compression générale.

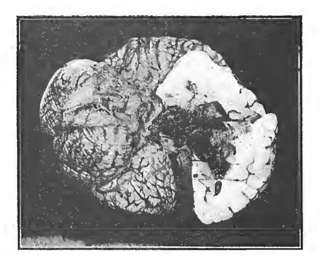
Quelles pouvaient être les causes du syndrome d'hypertension cranienne et donc la nature de la maladie?

1° Abcès cérébral, avec une symptomatologie spéciale : il n'y avait pas de raison d'y penser.

2° Syndrome ventriculaire, qui donne tous les signes d'une tumeur cérébrale (pseudo-tumeur cérébrale de Nonne), moins la dissociation albumino-cytologique. Ce syndrome a une évolution saccadée, traversée de périodes d'amélioration et d'aggravation et peut même guérir spontanément.

3° Tumeur cérébrale avec son évolution progressive, dissociation albumino-cytologique ; donc notre cas.

En ce qui concerne la diminution de l'acuité auditive, on ne peut la mettre sur le compte de la fièvre typhoïde, puisque la malade avait des troubles auriculaires du côté droit avant cette maladie.



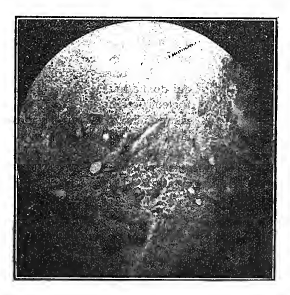
Tumeur du lobe temporal gauche (fig. 5).

D'autre part, la diminution de l'acuité auditive du côté gauche survient douze ans après la fièvre typhoïde.

Notre diagnostic de tumeur du lobe temporal gauche a été confirmé par l'autopsie.

DESCRIPTION DE LA TUMEUR. — *Examen macroscopique.* — Tumeur ovalaire, dont l'axe longitudinal s'étend de l'extrémité postérieure du noyau lenticulaire jusqu'au niveau de l'extrémité de la corne occipitale du ventricule latéral. Elle mesure 7 centimètres en longueur et 4 centimètres en largeur.

La tumeur a une forme aplatie de haut en bas. Son bord extérieur est bien séparé de la substance blanche environnante, tandis que, du côté interne,



Vascularisation abondante de la tumeur : méningoblastome angiomateux (fig. 6).

elle prend une forme irrégulière en raison de nombreux foyers de petites hémorragies dans cette région.

La consistance de la tumeur est molle et demi-fluide par endroits.

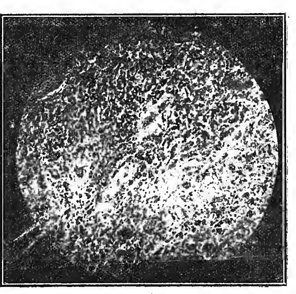
Sur les coupes, on remarque deux substances différentes : le corps de la tumeur proprement dite, couleur gris verdâtre, et les îlots hémorragiques très nombreux et abondants vers le bord interne de la tumeur.

Les régions cérébrales intéressées par la tumeur sont : la substance blanche du lobe temporal gauche, la substance blanche dans la moitié antérieure du lobe occipital gauche et le ventricule latéral dans la partie qui correspond à cette région.

La substance grise de la face externe de l'hémisphère (zone de Wernicke) n'est pas du tout touchée; par contre, sur sa face inférieure dans la région de l'angle ponto-cérébelleux elle est touchée sur une longueur de 4 centimètres par la zone hémorragique de la tumeur.

La tumeur est strictement limitée à l'hémisphère cérébral gauche, n'ayant que des rapports de contiguïté avec la protubérance, le cervelet et le bulbe.

Examen microscopique (fait par le Dr Bistriceano). — Sur les coupes examinées, on trouve des massifs cellulaires abondants, cellules rondes ou légèrement allongées, très serrées, disposées en tourbillon par endroits et sans interposition de tissu collagène. Par ailleurs, les masses cellulaires sont sillonnées de travées plus grosses ou plus minces de tissu conjonctif pauvre en fibroblastes.



Prolifération névroglique, vaisseaux dilatés : méningo-blastome angiomateux (fig. 7).

Par la coloration de Heidenhaim (pour les noyaux), on met en évidence de très belles caryokinèses qui sont en abondance.

Sur toute l'étendue des coupes, on remarque une vascularisation abondante ; certains vaisseaux ont des parois propres bien constituées, d'autres sont limités par une simple lame endothéliale. Dans les parties périphériques de la tumeur, on remarque aussi une remarquable prolifération de tissu névroglique (cellules et fibres névrogliques, plus abondants dans les parties qui délimitent la tumeur), dépourvu de capsule d'enveloppe.

Diagnostic : méningoblastome angio-gliomateux.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

LES SYMPHYSES VÉSICULO-DUODÉNALES (1)

PAR

le Pr Paul CARNOT

Les dyspepsies des biliaires, connues depuis bien longtemps, et qui sont si fréquentes qu'elles représentent peut-être le tiers des maladies organiques soignées à une consultation de gastro-entérologie, sont, en majeure partie, provoquées par des *symphyses vésiculo-pyloriques* et *vésiculo-duodénales*, elles-mêmes consécutives à une infection d'origine biliaire ou d'origine digestive.

Si la clinique s'est, depuis longtemps, inquiétée de ces dyspepsies biliaires, cependant leur histoire ne s'est nettement précisée que depuis les progrès récents des interventions chirurgicales et de la radiologie.

Nous en fixerons les points principaux à propos de trois malades du service où les constatations cliniques et radiologiques ont été vérifiées par l'opération ; mais nous aurions pu en citer beaucoup d'autres exemples, tant sont fréquents les cas de cet ordre que nous observons à la consultation et aux séances de radioscopie du mercredi.

La première malade est une femme de quarante-six ans, couchée au no 22 de la salle Sainte-Madeleine.

Dans ses antécédents nous trouvons, à seize ans, en 1900, une tumeur blanche du genou, dont elle souffre encore de temps en temps, et, en 1919, une lésion pulmonaire droite de même nature, actuellement cicatrisée : retenons ces antécédents bacillaires qui ne sont peut-être pas négligeables dans la pathogénie de la périviscérite.

En 1911, une fausse couche ; en 1914, une grossesse avec enfant bien portant ; en 1918, un enfant mort-né : ces trois grossesses ont pu avoir un rôle dans la genèse de la lithiase.

L'histoire biliaire ne commence qu'en 1926 (il y a quatre ans), par un ictère banal de quelques jours de durée. Depuis, crises intermittentes de vomissements et de migraines. Mais, en mars 1930, les troubles s'aggravent : les douleurs sont continues à l'hypocondre droit, avec irradiations à l'épaule droite ; il y a, aussi, des douleurs épigastriques avec irradiations bilatérales, résistant aux médications antigastralgiques ; ces douleurs sont surtout nocturnes et empêchent le sommeil.

(1) Leçon du 20 décembre 1930 à la Clinique médicale de l'Hôt-Dieu.

Vomissements verdâtres presque quotidiens, survenant soit au milieu du repas, soit tardivement, trois à quatre heures après, soit le matin à jeun, ne calmant pas les douleurs.

Constipation tenace. Amaigrissement de 8 kilogrammes en six mois.

La malade, devant la persistance de ses troubles, va consulter en chirurgie, où l'on porte le diagnostic de lithiase et où l'on conseille l'opération. Un examen radiologique avait montré un bulbe duodénal aplati, en amande, collé contre la vésicule biliaire. *Genu superius* ouvert, coudé à droite par des adhérences. Passage gêné : persistance d'un peu de baryte deux heures et demie après l'ingestion.

L'opération eut lieu en octobre 1930 : elle montra une vésicule volumineuse, à parois épaissies et lardacées, adhérentes au duodénum. Mais pas (ou plus) de calculs vésiculaires ; l'angle D_1-D_2 était fixe et relevé par le fond de la vésicule. Bref, image opératoire répondant exactement à l'image radiographique.

On enleva le vésicule et on libéra les adhérences.

L'*examen de la pièce* montra dans la vésicule un liquide verdâtre, trouble, avec, au fond, une petite saillie pyramidale : pas de calculs. A l'examen histologique, formation adénomateuse bénigne, sans processus inflammatoire.

Sortie de l'Hôtel-Dieu le 31 octobre, la malade rentra chez elle, faible, anorexique. Les digestions étaient toujours pénibles. Les douleurs persistaient, au même endroit, à l'hypocondre droit et l'épigastre, au-dessous et en dedans de la cicatrice opératoire, continues, avec irradiations vers l'épaule droite et vers la gauche.

Quelques jours après (10 novembre), de nouveaux vomissements s'installèrent trois à quatre heures après le repas, jaunes, fétides, de goût très âcre. Vomissements aussi au réveil.

La malade revint à l'hôpital, mais en médecine, cette fois, asthénique, amaigrie, subictérique mais sans température, ayant les idées noires habituelles aux cholémiques.

Des applications de rayons infra-rouges ont été tentées : mais elles exagéraient les troubles et on a dû y renoncer.

Une nouvelle radiographie a montré la persistance des déformations duodénales, malgré l'ablation de la vésicule, les adhérences occupant toute la région. Malheureusement la thérapeutique physique ou médicamenteuse est, bien souvent, peu efficace et une opération nouvelle est peu tentante.

En résumé, il s'agit là d'une *symphyse duodéno-*

vésiculo-hépatique. L'opération n'a pas eu les bons effets souhaités ; il y a eu des « lendemains douloureux » à la cholécystectomie, contre lesquels nous envisagerons, sans enthousiasme, un nouvel acte opératoire.

Une deuxième malade du service est, elle aussi, une « laissée pour compte de la chirurgie », après cinq opérations successives où l'on s'est efforcé de libérer successivement des adhérences douloureuses de péri-dextro-viscérite.

Il s'agit d'une femme âgée de cinquante-six ans, ayant eu, d'abord, une histoire très nette de lithiase biliaire, évidente de par les crises douloureuses répétées qui l'ont conduite à une opération, pratiquée le 12 mai 1925. La vésicule était adhérente : elle contenait un énorme calcul vésiculaire, piriforme, occupant toute la vésicule, surmonté vers le col par un deuxième calcul plus petit, s'articulant à facette avec le premier. La malade a précieusement conservé, dans une boîte, ces deux calculs que je vous fais passer.

On libéra les adhérences et on enleva la vésicule avec ses calculs.

Néanmoins, peu après l'opération, les douleurs recommencèrent, à la zone hypogastrique droite, ainsi que les troubles digestifs ; la radiographie montra une déformation de l'antre et du bulbe, à tel point que, en novembre 1926, on fit une *deuxième opération*. On sectionna les adhérences, on nettoya et péritonisa au mieux les surfaces.

Mais, quelques semaines après, les douleurs avaient déjà recommencé, ainsi que les troubles digestifs. On patienta quelques mois ; cependant a malade insistait pour se faire opérer à nouveau et on fit, en mars 1927, une *troisième opération* de libération d'adhérences.

On trouva un estomac en demi-volvulus, avec torsion incomplète autour du petit épiploon épaissi. La petite courbure était adhérente au foie, ainsi que le duodénum.

Cette troisième opération ne ramena pas, elle non plus, le calme souhaité : les douleurs persistèrent, survenant par crises, suivies de périodes plus tranquilles.

En juillet 1928, un nouvel examen radiographique montrait un *bulbe dévié à droite*, dans le prolongement de la petite courbure : image nette ; évacuation bonne ; D_2 constitue avec D_1 un angle ouvert en bas et à gauche. L'ensemble du bulbe et du *genu superius* est attiré dans la région hépatique.

Pendant un an, nous nous sommes ingéniés à soulager la malade par maintes thérapeutiques physiques ou médicamenteuses ; mais de nouvelles crises survenaient par périodes, et la malade, geignant toujours, réclamait encore une opération, malgré les déboires antérieurs.

Aussi, en juillet 1929, le Dr Bergeret finit-il par accéder à ses désirs : dans une quatrième opération, il libéra encore des adhérences, dégagea l'estomac, le duodénum, le côlon, en leur rendant leur mobilité ; il péritonisa au mieux les surfaces adhérentielles.

Une fois encore, le soulagement ne fut que de courte durée. Depuis, cette femme (qui n'est d'ailleurs pas en mauvais état de nutrition, continue de gémir et réclame à nouveau de l'aide, prête à tout, comme tant d'autres adhérentielles devenues des maniaques du bistouri, que de multiples déboires ne guérissent pas même du désir de recommencer une expérience dont elles attendent toujours la guérison.

Nous citerons enfin un troisième malade, d'un autre type : ici encore, il y a une symphyse duodéno-vésiculaire importante ; mais quatre hémorragies intestinales successives ont fait penser, avant tout, à un ulcus duodénal que ni le radiographe ni le chirurgien n'ont trouvé. De ce fait notre jeune malade soulève, avec toutes sortes de réserves, la question, si discutée, des hémorragies récidivantes sans ulcus, liées peut-être à la congestion duodénale par simple périviscérite.

Il s'agit d'un étudiant persan, âgé de vingt-huit ans, frère d'un médecin qui nous l'a confié avant de retourner dans son pays.

En janvier 1929, douleur à l'épaule droite : vomissements alimentaires ; vertiges et, dans la nuit, *premier melæna* important. Les selles sanglantes, noires, persistèrent huit jours et pendant plusieurs semaines on continua à trouver un suintement, décelé par les réactions de l'hématine. Cependant un examen radiographique minutieux ne nous montra aucune image d'ulcus, ni gastrique, ni duodénal. Le malade, bien portant, sortit de l'hôpital et reprit ses études.

Dix mois après, le 7 décembre 1929, *deuxième melæna*, sans vomissements, après les mêmes douleurs passagères. A la radio, parois gastriques souples, régulières, indolores. Mais le bulbe duodénal apparaît très étroit à sa partie supérieure : les parois bulbaires se dilatent mal ; il y a une saillie diverticulaire à D_2, témoignant d'adhérences duodéno-vésiculaires. Evacuation duodénale incomplète et retardée : un cinquième seulement de la baryte ingérée est évacué en trois quarts d'heure ; hypersécrétion réflexe.

Bref : *symphyse duodéno-vésiculaire manifeste*.

Devant l'absence radiographique d'ulcus, on décide de surseoir à l'opération. Le malade ne saignait plus, et ne souffrait plus : il sortit et reprit, une fois encore, ses études.

Or, le 4 mars 1930 (trois mois après la deuxième hémorragie), *troisième melæna*, important. Puis le 4 juin (trois mois après la troisième), *quatrième melæna* abondant : anémie par déglobulisation. T. A. 10,5-6,5. Un nouvel examen montre un estomac en J, dont la portion verticale paraît normale : l'antre pylorique présente un bord supérieur horizontal ; les premières contractions n'aboutissent à aucun passage ; il y a un spasme du pylore.

Ce n'est qu'après vingt minutes que le pylore s'injecte et que le bulbe duodénal apparaît, très étroit à sa partie moyenne, encoché surtout sur son bord droit : *la péribulbite est évidente.*

Malgré l'énergie des contractions, le bulbe ne s'injecte pas bien : la baryte, après avoir franchi la zone rétrécie, stagne dans D_2, n'étant plus poussée par la *vis a tergo.*

Deux heures et demie après, il restait encore dans l'estomac une quantité de baryte de la grosseur d'un œuf de poule.

Parallèlement le tubage gastrique, après injection d'histamine, montra une muqueuse hypersécrétante :

		H.	A.
A jeun	39 c.c.		
1/4 d'heure après histamine	67 —	3,05	3,45
1/2 — —	48 —	3,85	4
3/4 — —	25 —	1,90	2,20
1 heure après histamine	16 —	1,30	2,20
1 h. 1/4 —	7 —	1,55	1,80

Pas de splénomégalie, mais un volumineux ganglion sous-maxillaire. On fit une réaction de Bordet-Wassermann qui fut fortement positive à diverses reprises malgré l'absence d'antécédents connus. On pratiqua alors un traitement de sécurité par le bismuth, mais sans résultat.

Le 20 juillet, en effet, *cinquième melæna* avec hématémèse.

On se décida alors à faire opérer le malade, le 6 septembre 1930.

A l'opération, le Dr Bergeret ne trouva, non plus, malgré une recherche minutieuse, aucun ulcus à la palpation du duodénum ou de l'estomac. Mais comme il avait été constaté à l'écran, D_1, adhérait fortement à la face inférieure du foie et à la vésicule. Pas de calculs vésiculaires.

On fit une gastro-entérostomie et on libéra les adhérences. Depuis, grosse amélioration, fonctionnelle et générale. Mais nous surveillons attentivement le malade, par crainte de nouvelles hémorragies: car il nous paraît douteux que cinq grands melænas successifs aient eu pour unique cause la symphyse duodéno-hépatique, seule lésion cependant trouvée à la radiographie comme à l'opération.

***

A propos de ces malades (et de plusieurs autres dont nous projetons les radiographies ou dont nous faisons passer les stéréo-radiographies), nous aborderons l'histoire des *symphyses biliaires*, connue depuis bien longtemps, précisée par les opérations chirurgicales depuis le mémoire fondamental de Tuffier et Marchaix et rénovée en ces dernières années par la description minutieuse des signes radiologiques telle qu'elle a été donnée, à l'étranger, depuis les mémoires d'Ackerlund, de George et Léonard et en France depuis celui de P. Duval, J.-Ch. Roux et Béclère.

On sait maintenant que, le plus souvent, elle a pour cause la *symphyse vésiculo-duodénale* à point de départ vésiculaire comme chez deux de nos malades, ou la *symphyse duodéno-vésiculaire* à point de départ duodénal comme chez le troisième.

A. Le **syndrome clinique des dyspepsies biliaires** est très protéiforme et revêt des aspects extrêmement variables, non seulement d'un sujet à l'autre, mais, souvent aussi, chez le même sujet : la *variabilité des signes digestifs* est, en effet, un des *aspects les plus caractéristiques de la dyspepsie biliaire.*

Parfois on a affaire à l'ancien tableau clinique de la *dyspepsie flatulente* : pesanteur et gonflement après le repas ; éructations en salves ; bouffées congestives post-prandiales ; palpitations de cœur ; migraines ; état nerveux spécial de malaise et d'inquiétude.

D'autres fois, on a affaire à une *dyspepsie hyperacide*, avec aigreurs, brûlures et pyrosis, salivation, régurgitations acides, et, quelquefois, vomissements brûlant la bouche.

D'autres fois, les *troubles du transit* sont surtout en vedette : c'est tantôt un *spasme œsophago-cardiaque*; les aliments accrochent dès la déglutition ; tantôt, ainsi que l'ont montré Lœper et Ramond, il y a un *spasme médio-gastrique* ; tantôt (et surtout) il y a un *syndrome pylorique* ou *sous-pylorique tardif*, les aliments passant mal, restant longtemps sur l'estomac ou étant même parfois rejetés.

D'autres fois (comme chez notre deuxième malade), le *syndrome douloureux* prend la première place : il s'agit d'une véritable viscéralgie, très pénible, au creux épigastrique surtout ou à l'hypocondre droit, avec irradiations dans les côtes, dans le dos, à l'épaule droite, faisant penser à l'ulcus ou à des crises viscéralgiques du tabes.

D'autres fois encore, (comme cheznotre dernier malade), il y a un *syndrome hémorragique* (hématémèses ou melæna) ; cette éventualité est la plus rare, et peut-être la plus contestable : rappelons-nous, cependant, que dans la statistique de Kehr, il y a hémorragies dans un dixième des cas de lithiase biliaire.

D'autres fois enfin (et ces cas sont les plus nets et les plus faciles à diagnostiquer) il y a un *syndrome lithiasique*. Les troubles dyspeptiques sont liés, de façon évidente, à la lithiase biliaire ; il y a eu des crises typiques de coliques hépatiques; il y a une sensibilité douloureuse de la vésicule avec irradiation à l'épaule droite, des poussées d'ictère, de décoloration des matières et d'hyperchromie urinaire, etc.

Notons enfin les cas, relativement rares, où la symphyse bilio-intestinale aboutit à une fistulisation et parfois à l'évacuation duodénale d'un calcul, suivie d'un iléus biliaire.

Quelque variées que soient ces formes cliniques, le *diagnostic* doit, systématiquement, rechercher une participation simultanée de la vésicule d'une part, du duodénum de l'autre, faisant ainsi la preuve d'un double syndrome vésiculo-duodénal lié à la symphyse de ces deux cavités.

a. Participation vésiculaire. — Elle sera prouvée par les antécédents biliaires, familiaux ou personnels, par la teinte cholémique accentuée, par la coloration jaune des conjonctives, du plancher buccal, de la paume des mains, par le xanthélasma des paupières, par la tendance aux hémorragies nasales, gingivales, anales, par la frilosité et la tendance à la chair de poule, par l'état psychique, mélancolique ou instable, qui est la règle chez les bilieux.

La sensibilité douloureuse, surtout, doit être systématiquement topographiée par rapport aux voies biliaires : au niveau de la onzième côte en arrière, au point phrénique cervical droit (Chauffard) ; sensibilité de l'hypocondre droit, irradiation vers les côtes, vers le dos, vers l'omoplate droite ; point douloureux de Gilbert-Murphy caractéristique (douleur lorsqu'on fait empaler la vésicule sur l'extrémité du doigt enfoncé sous les fausses côtes) ; point douloureux d'Abraham lorsqu'on appuie fortement la pointe du doigt à mi-distance entre l'ombilic et le neuvième cartilage costal ; signe de Ramond, lorsque la palpation profonde de la vésicule provoque une toux quinteuse, avec obscurité de la base droite.

Au besoin, on recherchera chimiquement le degré de la *cholémie* et de la *cholestérinémie*.

b. Participation duodénale. — C'est, le plus souvent, la *gastralgie tardive*, liée aux difficultés de l'évacuation pylorique ; c'est parfois, au contraire, la dyspepsie précoce s'il s'agit de spasmes cardiaques ou médiogastriques. C'est le *syndrome moteur*, l'excitabilité motrice anormale du muscle gastrique, les contractions vives de l'estomac, ou c'est au contraire la fatigabilité rapide consécutive à une distension gastrique. C'est le *syndrome sécrétoire*, avec hyperchlorhydrie le plus souvent, mais parfois avec hyposécrétion.

Or, si ces syndromes sont peu caractéristiques et souvent contradictoires, ce qui, avant tout, a son importance, c'est *le peu de fixité des signes et leur extrême variabilité suivant les jours*, ces troubles étant secondaires et réflexes et la cause du mal étant ailleurs.

Par exemple, le même malade aura des crises d'intolérance alimentaire, de douleurs, de brûlures, d'hyperacidité, de vomissements et surtout de nausées. Mais, quelques jours après, il digérera très bien une alimentation quelconque même indigeste.

Ou bien le malade ressentira une faim douloureuse préprandiale (*hunger pain*) semblable à celle de l'ulcus, l'obligeant à avaler quelque chose, un croissant, avant le déjeuner. Mais, d'autres fois la douleur est tardive, quelques heures après la digestion ; les aliments passent mal et doivent forcer un obstacle. D'autres fois encore la douleur est nocturne ou matinale. Cette variabilité est de même ordre que celle des autres douleurs lithiasiques.

Les fonctions intestinales seront, le plus souvent, paresseuses et la constipation sera de règle. Mais parfois, au contraire, il y a des crises de *diarrhée prandiale des biliaires*, bien connues depuis Linossier, avec flux de bile obligeant les malades à quitter précipitamment la table.

Cette *variabilité des signes digestifs* doit toujours faire rechercher, hors de l'estomac, la cause initiale des troubles dyspeptiques ; mais elle ne donne qu'une orientation, celle-ci devant être précisée par l'examen radiologique, seul concluant en l'espèce.

B. L'**examen radiologique** montre, lui aussi-

des signes doubles, gastro-duodénaux d'une part, hépato-biliaires d'autre part.

I. Les **signes digestifs** sont les plus nets. — 1º Dès l'absorption de la bouillie barytée, on peut noter certaines *troubles réflexes* : un *spasme du cardia* dans 6 p. 100 des cas, avec arrêt transitoire ; un *spasme médiogastrique* dans 10 p. 100 des cas ; un *spasme pylorique surtout* dans 80 p. 100 des cas, avec *retard* plus ou moins prolongé *à l'évacuation gastrique* malgré l'intensité des contractions ; mais parfois, au contraire, une *accélération du transit*, avec mouvements désordonnés, comme dans le *syndrome de Barclay* et sans que celui-ci soit propre à l'ulcus duodénal.

2º Les signes capitaux apparaissent ensuite, au niveau du *duodénum*, dès que la baryte a franchi le pylore.

Ces signes peuvent être schématisés de la façon suivante :

Il y a, d'une part, *déplacement du pylore et du duodénum;* d'autre part, *déformation des différents segments pyloro-duodénaux.*

a. Le DÉPLACEMENT GASTRO-PYLORO-DUODÉNAL dépend directement de la symphyse avec la région hépato-vésiculaire : il se fait, par conséquent, en divers sens, suivant la direction dominante des adhérences.

Ce déplacement doit être analysé dans les trois plans :

α. *Dans le plan vertical,* les adhérences au foie peuvent tirer *en haut* le bulbe, et lui donner un aspect étiré, en flammèche, le déplacement étant surtout marqué à la partie supérieure et, parfois, uniquement au niveau du *genu superius*. Parfois les adhérences juxta-pyloriques remontent vers le foie et accolent à lui toute la petite courbure de l'estomac, comme nous l'avons vu chez une de nos malades. La sclérose simultanée du petit épiploon produit particulièrement cette rétraction vers le foie et la vésicule. Au contraire, les déplacements vers le bas sont le fait d'adhérences basses, de l'angle colique notamment, qui indiquent une symphyse duodéno-colique.

β. *Dans le plan latéral,* si l'adhérence a lieu au fond de la vésicule, la déviation du pylore et du bulbe se fait généralement vers la droite, du fait de la rétraction progressive des adhérences et du fait d'adhérences étendues à la petite courbure. Si pylore et bulbe sont déviés à gauche, on a parfois l'aspect en coquille de limaçon, bien connu.

Mais si les adhérences du bulbe se font au niveau du *col vésiculaire*, la déviation se fait *en dehors* en même temps qu'en arrière, la direction de la vésicule du fond vers le col étant en arrière *et à gauche.*

Le sens de la déviation varie, en grande partie, suivant l'importance des adhérences au foie lui-même.

γ. *Dans le plan antéro-postérieur,* on ne peut juger de l'importance des déviations qu'en examinant le malade de profil ou, du moins, obliquement :

On sait, en effet, que, de profil, le duodénum se projette dans l'opacité gastrique et ne peut être distingué ; mais, en faisant tourner le malade, on sort le duodénum de l'ombre stomacale et il apparaît en avant d'elle ou en arrière. Or, dans la plupart des cas de symphyse vésiculo-duodénale, il y a *rétro-position du bulbe duodénal,* parce que la traction adhérente du bulbe se fait *vers le col de la vésicule,* donc en arrière (tandis que les adhérences avec le fond le tireraient en avant).

Pour Pierre Duval, J.-Ch. Roux et Béclère, l'antéposition est un caractère des périduodénites qu'ils appellent essentielles, de celles qui, en tout cas, ne sont pas d'origine vésiculaire.

En résumé, les déplacements dus à une symphyse duodéno-vésiculaire sont surtout dirigés vers le haut, en arrière et à gauche parce que, le plus souvent, les adhérences du duodénum ont lieu plutôt au niveau du col et des gros canaux qu'au niveau du fond de la vésicule.

b. Les DÉFORMATIONS DU DUODÉNUM sont plus importantes encore à préciser.

On sait que, *normalement*, le bulbe duodénal a, radiologiquement, un *aspect triangulaire, bien axé* par rapport au pylore qu'il surmonte, aspect qu'on a comparé à un chapeau de gendarme, à une mitre d'évêque, à un cœur retourné de carte à jouer, etc. S'il est de type long et étiré vers le haut, il prend un aspect en fer de lance; s'il est de type court, il prend un aspect trapu en champignon ou en parasol ; mais il reste bien axé par rapport au pylore.

Les *bords* du bulbe sont *nets, bien dessinés* : les angles sont saillants, un peu plongeants, avec incisures symétriques et précises.

Or, *dans les cas de symphyse bulbo-vésiculaire, le bulbe n'a plus l'aspect net et régulier normal* ; il est avant tout *désaxé* par rapport au pylore, tantôt à droite, tantôt à gauche, suivant les déplacements bulbaires que nous avons indiqués.

De ce fait, il n'a plus l'aspect triangulaire, en mitre d'évêque : il est irrégulier, effiloché, longitudinal et en flammèche, ou tassé en bouclier, bridé comme par un filet.

Son sommet est épointé ; ses bords sont festonnés et flous ; ses angles sont indécis; ses inci-

sures sont inégales et irrégulières. Parfois il est dilaté seulement à son extrémité inférieure. Il a des aspects si variés qu'ils échappent à toute description.

Mais ce qui est le plus caractéristique, dans cette irrégularité, c'est que *la forme en est constamment changeante*, d'un moment à l'autre, et, surtout, d'un examen à l'autre. Cette *mobilité des images du bulbe* est *le grand caractère des adhérences péribulbaires*. Elle s'oppose à la déformation de l'ulcus, qui est fixe et permanente, avec sa niche et son incisure en face, que l'on retrouve à tous les examens.

Le genu est, de même, étiré, coudé, anormalement attaché par sa pointe et souvent dévié. Les bords sont festonnés, irréguliers et flous.

La deuxième partie du duodénum, si elle est adhérente, apparaît *amincie*, *rétractée*, *de calibre réduit*, *d'aspect onduleux* ou *angulaire*, *à bords festonnés* : il en résulte un *rétrécissement qui gêne le transit* à la sortie du pylore : d'où *retard d'évacuation*, assez accentué, malgré des efforts de contraction anormalement énergiques.

Souvent il y a une *angulation* au milieu de D_2 qui correspond à une symphyse locale avec la vésicule.

II. Les **signes vésiculaires** sont généralement moins nets : car la vésicule n'est pas aussi facilement visible que le duodénum, et sa direction oblique la rend plus rebelle à l'examen à l'écran ou sur plaque. Mais on peut estimer la forme, la direction et les dimensions de la vésicule, soit avec l'image négative qu'elle imprime par décalque au duodénum, soit par par opacification avec le tétraiode, soit du fait des calculs intravésiculaires qui servent de repères.

La forme vésiculaire se dessine par *l'empreinte* convexe qu'elle imprime au bulbe, au genu ou à la deuxième portion du duodénum.

La visibilité est particulièrement nette après ingestion du tétraiode, lorsque celui-ci s'évacue par les voies biliaires et reflue dans la vésicule en la rendant opaque.

On peut injecter simultanément de la baryte directement dans le duodénum après avoir mis en place une sonde d'Einhorn. Les deux opacités duodénale et vésiculaire s'accolent alors l'une à l'autre ; par des mouvements de pression et des disjonctions exercés à ce niveau sur la paroi abdominale, on se rend compte qu'il y a étroite solidarité, soudure intine entre le duodénum et la vésicule, faisant ainsi la preuve de la symphyse. *Le manque de mobilité et d'élasticité simultanés du duodénum et de la vésicule est pathognomonique de cette symphyse.*

Enfin, s'il est dans la vésicule des calculs apparents, ils signalent par leur présence la place même de la vésicule et permettent d'en préciser le contact intime et la soudure avec la paroi duodénale contiguë.

Quelquefois, la symphyse aboutit à une véritable sténose sous-pylorique, avec ses conséquentces radiologiques. Mais les mouvements antipéristaltiques du duodénum se produisent surtout si l'obstacle est sous-vatérien.

Signalons enfin que, d'après George et Léonard, il y a parfois distension radiologique de l'ampoule de Vater, sous l'aspect d'une petite tache, sorte de niche de Haudeck, au milieu du duodénum descendant : ce signe doit être rare, car nous ne l'avons noté que dans un de nos cas ; il n'a guère la valeur que d'une curiosité radiologique.

La partie sous-mésocolique du duodénum, protégée de l'infection vésiculaire par la barrière étanche du mésocôlon, n'est pas atteinte par les adhérences : elle n'est donc, généralement, ni déformée, ni déplacée ; mais parfois, comme dans un de nos cas, elle se distend par manque de *vis a tergo*, en raison même du faible débit à travers le bulbe et la deuxième partie duodénale déformée : cette distension ne doit pas être attribuée à une sténose sous-jacente, ainsi qu'il paraîtrait d'abord naturel.

Tels sont les signes radiologiques qui précisent et affirment le diagnostic clinique de symphyse duodéno-vésiculaire.

***

Nous nous étendrons peu sur l'origine des symphyses vésiculo-duodénales.

a. Dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'une *infection vésiculaire initiale*, celle-ci due le plus souvent à la cholélithiase, mais due parfois aussi à une cholécystite.

b. Dans quelques cas, par contre, il s'agit d'une infection duodénale primitive, principalement liée à un ulcus duodénal : la lésion est alors initialement dans la paroi digestive ; l'infection gagnant la séreuse, il se produit une périduodénite calleuse atteignant finalement la vésicule et les voies biliaires. Il semblerait, *a priori*, qu'il en soit ainsi dans les cas où, comme chez notre troisième malade, se sont produits plusieurs melænas successifs qui témoignent d'une plaie duodénale : mais nous avons vu que, dans ce cas, ni le radiologue ni le chirurgien n'ont décelé

d'ulcus manifeste : on peut alors invoquer (quoique avec réserves) le développement d'une duodénite hémorragique, ce qui satisfait, d'ailleurs, assez mal l'esprit.

Pareilles hémorragies sont, d'ailleurs, plus fréquentes qu'on ne le croit dans les lithiases, puisque Kehr a noté 100 melænas sur 1 838 cas de lithiase opérés, et que Paleski admet que 10 p. 100 des cas de lithiase ont présenté des hémorragies duodénales.

Enfin on peut imaginer une infection initiale de la séreuse même atteignant secondairement et vésicule et duodénum : tel est le cas pour certaines péritonites plastiques. Les antécédents tuberculeux d'une de nos malades, syphilitiques de l'autre, sont des arguments en faveur du rôle de ces deux infections, précisément dans deux cas où l'infection initiale n'a fait sa preuve ni vers la vésicule ni vers le duodénum.

Traitement. — Le *traitement* est, en grande partie, d'ordre *chiruvgical* : libération des adhérences ; ablation de la vésicule et des calculs ; péritonisation parfaite de la plaie opératoire ; drainage minutieux de la cavité opératoire contre l'infection.

Or, pour deux de nos cas, la symphyse périduodénale a récidivé et s'est étendue après l'opération : elle a même atteint le côlon ; la persistance des germes d'infection latente en est probablement la cause, ainsi d'ailleurs qu'une tendance fâcheuse de quelques malades à faire facilement des adhérences séreuses.

De là, les « lendemains douloureux de la cholécystectomie », sur lesquels insistait Chauffard, et qui, dans quelques cas du moins, assombrissent fortement le pronostic ultérieur. On conçoit en effet, si les adhérences restent infectées, la marche progressive de la symphyse et le résultat très médiocre des opérations successives de libération : tel est le cas de notre malade où cinq opérations successives ont laissé la malade impotente et douloureuse.

Force sera de tenter, pour ces laissées pour compte de la chirurgie, un traitement *médical* : diathermie, rayons ultra-violets, cinnamate de benzyle, gymnastique et mobilisation graduelles ces techniques ne sont applicables que la lésion une fois stérile et aseptique.

Au cas contraire, des vaccinations locales ont été, récemment, vantées contre l'infection et peuvent améliorer la situation.

En réalité, les symphyses duodéno-vésiculaires sont difficiles à traiter. Les résultats du traitement, tant médical que chirurgical, sont inconstants et passagers : trop souvent, les malades traînent une vie pénible et misérable, aggravée par la dépression psychique, qui se surajoute, si souvent aux symphyses bilio-duodénales.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE DU DRAINAGE MÉDICAL BILIAIRE DANS LA CONGESTION PASSIVE DU FOIE (1) (FOIE CARDIAQUE)

PAR

M. CHIRAY et P. AMY
de Paris. de Bruxelles.

Depuis longtemps l'un de nous, après Vincent Lyon et beaucoup d'autres hépatologistes, a insisté sur les heureux effets du tubage duodénal au cours de diverses affections hépato-biliaires, en particulier la cholécystite chronique non lithiasique, l'angiocholite aiguë ou subaiguë, la cholécystatonie. Cette thérapeutique donne dans tous ces cas un double résultat, local et général, local sur les phénomènes hépato-biliaires, général sur l'ensemble des fonctions du foie, de l'estomac et de l'intestin. Ce résultat est surtout évident chez les cholécystatoniques qui présentent, après une cure de drainages biliaires, une reprise étonnante de l'appétit et des selles avec sensation de mieux-être, diminution de l'asthénie, et surtout disparition des tendances mélancoliques, comme l'un de nous l'a signalé avec Zitzermann.

On peut, dans une certaine mesure, expliquer ces multiples résultats du drainage biliaire. Si la cellule hépatique présente une série de fonctions nettement individualisées, il n'existe toutefois pas des cloisons étanches entre ces diverses fonctions, et on doit admettre des interréactions de ces fonctions vis-à-vis des agents pathogènes ou thérapeutiques, voire même vis-à-vis des prescriptions diététiques. Dans ses premières recherches sur la physiologie normale et pathologique du foie, le professeur G.-H. Roger insistait, par exemple, sur les corrélations existant entre la richesse du foie en glycogène et la puissance de son action antitoxique. Sur cette donnée l'on a modifié le

(1) Nous adressons tous nos remerciements à M. le professeur Carnot et à M. le Dr Laubry qui nous ont permis de poursuivre ces recherches sur des malades de leurs services respectifs.

régime préparatoire aux interventions sous anesthésie générale, et on l'a chargé en hydrates de carbone. Dans le même ordre d'idées, on peut rappeler les heureux résultats de la cure de purgatifs salins contre la congestion toxique du foie qui accompagne et complique les diverses modalités de la stase intestinale chronique. Les chasses biliaires modérées et répétées que provoque cette médication améliorent en pareil cas l'ensemble des troubles souvent attribués, du fait d'un diagnostic incomplet, à la seule insuffisance hépatique. En tout cas, en surexcitant la fonction biliaire, on réveille l'activité cellulaire hépatique dans ses diverses modalités.

Dans un autre domaine, les phénomènes d'asthénie et de somnolence diurne, qui accompagnent les stases biliaires atoniques et les congestions actives du foie, bénéficient aussi largement du drainage médical biliaire. Peut-être, en pareil cas, l'amélioration est-elle liée à l'excitation de la fonction biliaire qui active la fonction de la cellule sur le métabolisme des acides biliaires et diminue la cholalémie. Certains travaux des physiologistes modernes et les recherches récentes de O. Coquelet donnent quelque apparence de vérité à cette hypothèse. Il faut toutefois reconnaître que les méthodes de mesure de la cholalémie et de ses variations restent encore singulièrement fragiles.

Ces notions sur l'interdépendance des diverses propriétés physiologiques du foie et la possibilité d'améliorer globalement l'activité cellulaire de cette glande par l'excitation d'une seule de ses fonctions nous avaient depuis longtemps paru applicables à la thérapeutique de la congestion asystolique du foie, c'est-à-dire au foie cardiaque.

Ce n'est pas le lieu d'ouvrir ici une discussion sur les rapports réciproques des insuffisances hépatiques et myocardiques. Si l'action de la stase sanguine reste hors de discussion dans la genèse des troubles satellites du foie cardiaque, elle ne les explique pas tous. Sans doute faut-il faire intervenir, par exemple, le rôle des toxi-infections dans la permanence des accidents et dans la genèse des cirrhoses cardiaques. Et même encore la tendance à la chronicité peut-elle être, dans une certaine mesure, expliquée par l'action de l'insuffisance hépatique sur le travail cardiaque, action qu'ont bien mise en lumière les beaux travaux de Laubry et Walzer. Le cœur, organe essentiellement nerveux et musculaire, participe au premier chef à toutes les perturbations de la vie organique. On ne peut s'étonner qu'il subisse le contre-coup du mauvais fonctionnement hépatique.

De tout ceci se dégage la notion que, en activant la fonction sécrétoire et excrétoire de la bile, on peut actionner d'une façon générale la cellule hépatique et atteindre indirectement les causes qui créent et surtout prolongent la congestion asystolique du foie. Si cette notion peut être considérée comme relativement nouvelle au point de vue de la physiologie pathologique, elle ne l'est nullement sous l'angle de la thérapeutique. Il y a longtemps que la médecine classique préconise à juste titre la purgation drastique avant tout traitement cardiotonique, et souvent aussi la médication laxative parallèlement à celui-ci. Mais, dans la pratique, ce principe excellent se heurte souvent à des difficultés. Au cours de l'asystolie chronique avec foie cardiaque concomitant ou prédominant, les purgations répétées irritent l'intestin terminal et donnent naissance à des troubles colitiques, nouvelle cause de fatigue pour le patient. Le drainage médical pratiqué en série ne comporte pas ces inconvénients et réalise d'une façon beaucoup plus parfaite l'action recherchée sur la fonction biliaire. Il était donc probable qu'il trouverait son indication et son utilité, au moins dans les cas chroniques et rebelles au traitement. Les essais que nous avions commencés il y a quelques années sur ce sujet avec Pétrovitch et que nous avons poursuivis depuis ce moment ne nous ont pas déçus.

La pratique du drainage médical biliaire dans la cure du foie cardiaque asystolique ne supprime d'ailleurs pas la thérapeutique classique. Elle s'y juxtapose seulement. Tous nos malades ont continué à recevoir les médicaments cardiotoniques nécessités par leur état, digitaline, ouabaïne, camphre ou caféine. Dans certains cas même, la douleur ressentie dans l'hypocondre et le flanc droits nous a fait recourir à la pose de ventouses scarifiées *loco dolenti*.

Pour ce qui concerne le drainage lui-même, souvent assez difficile chez ces malades dyspnéiques et angoissés, la pratique journalière nous a montré la valeur des calmants généraux et des sédatifs nervins qui facilitent la prise de la sonde et son passage à travers le pylore. Nous nous sommes particulièrement bien trouvés d'une petite cure bromurée pendant les jours qui précèdent l'opération. Celle-ci est, à notre avis, supérieure aux composés barbituriques ou aux diverses médications dites spécifiques du vago-sympathique, en particulier à la belladone et son dérivé, l'atropine, ou à ses homologues tels que la jusquiame. Le chlorhydrate de papavérine, alcaloïde antispasmodique de l'opium, et son succédané synthé-

tique, le benzoate de benzyle en solution alcoolique à 20 p. 100, peuvent être associés avec avantage au bromure. Nous arrivons ainsi à diminuer l'importance et le nombre des réflexes nauséeux provoqués par l'ingestion du tube, ce qui, pour les cardiaques en question, est un résultat intéressant. Par la suite, nos malades, habitués à la prise de la sonde, se sont contentés d'une simple dose de bromure prise la veille du tubage, et, convaincus par avance des bons effets du drainage médical biliaire sur leur état, ils ont enfin supprimé toute médication préparatoire.

Le drainage médical biliaire ne comporte par ailleurs que quelques précautions spéciales dans ces cas. Lorsque l'olive a pénétré dans le duodénum et quand la bile A s'est écoulée, nous injectons 30 centicubes de la solution tiédie de sulfate de magnésie à 33 p. 100. Nous insisterons en passant sur deux détails que la pratique nous a montré être importants. Il est indispensable que la solution injectée soit chaude, afin que le malade ne se plaigne d'aucune sensation de froid intérieur. Cette sensation fort pénible peut être en effet génératrice de malaises, de nausées ou de tendances syncopales, sans aucune gravité d'ailleurs, mais aboutissant au rejet de la sonde dans l'estomac et à l'interruption prématurée du drainage. Pour les mêmes raisons, il importe que l'injection soit faite à très faible pression. Nous élevons habituellement le corps de la seringue rattachée à la sonde de 50 centimètres au maximum au-dessus du plan du lit, et nous y versons le liquide tiédi. L'écoulement est réglé par l'opérateur en abaissant ou en levant le corps de la seringue. L'injection totale du liquide doit se faire en 30 secondes au moins, c'est-à-dire être très lente. Le malade la facilite par deux ou trois aspirations profondes. On recueille ensuite les biles B et C, suivant la technique habituelle. Mais le drainage doit, pour donner son plein effet, être ensuite prolongé pendant près de deux heures et jusqu'au moment du repas de midi. Nous envisagerons ailleurs les observations physico-chimiques réalisées au cours de ces tubages et nous essaierons alors de donner une explication pathogénique de leur action thérapeutique. Pour l'instant, signalons simplement que l'on constate au début du traitement l'absence de bile B, mais que celle-ci reparaît par la suite avec tous ses caractères habituels. Peut-être s'agit-il d'une rééducation de la vésicule comme dans la cure de la cholécystatonie, vésicule qui serait ici paralysée par la congestion de l'organe. Les séances de drainage ainsi conduites ont été répétées au début deux fois par semaine ; puis une fois par semaine pendant une période qui atteint, pour certaines de nos malades, plus d'une année.

Nous voudrions exposer maintenant les effets du drainage médical biliaire sur le foie cardiaque en envisageant successivement l'appareil hépato-vésiculaire d'abord, les fonctions digestives et l'état général ensuite, enfin, le fonctionnement cardio-vasculaire.

Dans tous les examens que nous avons pu pratiquer chez les cardiaques en hyposystolie, nous avons constaté au début de la cure une atonie vésiculaire nette se signalant par une absence de réponse aux excitations magnésiennes ou à l'instillation d'huile d'olive. Ce n'est que vers la deuxième ou la troisième séance que la bile B a fait sa réapparition, et nous tenons, dès maintenant, à insister sur la concordance dans le temps qui existe entre ce dernier fait objectif et la sensation subjective d'amélioration notée par les malades. Au cours des séances ultérieures, la bile B continue à affluer après l'instillation magnésienne, et son hypoconcentration tend à diminuer peu à peu pour se rapprocher des chiffres normaux. L'atonie vésiculaire des cardiaques hyposystoliques réagit donc à la cure de drainage médical en suivant le schéma biologique de guérison que l'un de nous avait déjà noté au cours du traitement des migraineux biliaires avec Triboulet, ou des mélancoliques à prédominance vagotonique avec Zitzermann.

Nous n'avons pas eu recours aux diverses épreuves habituellement préconisées aujourd'hui pour étudier la valeur du fonctionnement hépatique. La nécessité de soumettre les malades à un traitement cardiotonique souvent administré par voie intraveineuse, l'obligation de contrôler les effets de ce traitement par des prises de sang plus ou moins répétées nous ont fait renoncer à des recherches de laboratoire qui ne nous eussent par ailleurs donné que de faibles indications. Les constatations du tubage duodénal concordant avec la diminution ou la disparition de l'ictère ou du subictère, l'éclaircissement des urines et le retour de leur volume à la normale, la réapparition de l'appétit constituent un ensemble de faits cohérent qui suffit à faire admettre une réelle amélioration du fonctionnement hépatique. Celle-ci se manifeste d'ailleurs de façon identique dans la convalescence et lors de la guérison de toutes les affections primitives ou secondaires du foie, que l'on envisage les angiocholites aiguës, les cholécystites chroniques, l'ictère catarrhal ou l'atonie vésiculaire avec ses diverses répercussions.

Il y a lieu de remarquer en passant la persistance de l'augmentation de volume du foie malgré la thérapeutique de drainage. La congestion douloureuse de l'organe semble donc rester dans ces cas-ci directement sous la dépendance du plus ou moins bon fonctionnement cardiaque, alors que l'activité des cellules nobles hépatiques a été nettement améliorée par les tubages duodénaux en série.

Nous n'insisterons guère sur l'amélioration des fonctions digestives. Elle est également constante et nous a permis d'élargir sans inconvénient l'alimentation de nos malades. D'une façon générale d'ailleurs, la question se pose de savoir s'il n'est pas sans inconvénient de limiter la diététique des cardiaques hyposystoliques à des régimes par trop sélectionnés. Cette pratique aboutit naturellement à la suppression de nombreux aliments et à des états de carence ou de précarence plus ou moins nettement définis. L'effort du thérapeute doit plutôt tendre à ramener au régime normal l'alimentation de ses malades. On trouverait, en effet, facilement dans l'histoire des maladies digestives des exemples des méfaits produits par les régimes excessifs. Il suffit de rappeler les diarrhées et les colites de fermentation secondaires à un régime trop riche en farineux (J.-C. Roux), ou l'hyperchlorhydrie du régime lacté prolongé souvent prescrit dans les phases évolutives de l'ulcère gastrique (Ramond, Carrié, Petit).

La constipation dont la plupart des malades se plaignent a été définitivement enrayée par la thérapeutique de drainage médical bilaire. Ce résultat est d'ailleurs logique, puisqu'il concorde avec le retour à la normale de la tonicité et de la sensibilité vésiculaires. L'action laxative de la bile étant bien connue, celle-ci peut s'exercer à nouveau comme chez l'homme normal, grâce au vidage régulier du contenu de la vésicule lors de chaque repas. Pour seconder et prolonger les heureux effets du tubage duodénal, nous recommandons d'ailleurs à nos malades la prise régulière d'huile d'olive *per os* suivant la technique que l'un de nous a encore récemment exposée. Par la douceur de ses actions cholécystokinétique et laxative, cette substance se différencie nettement des purgatifs salins, beaucoup plus brutaux à tous points de vue et dont la prise quotidienne prolongée peut aboutir à la constitution de colites tenaces, déprimantes et douloureuses (Obs. II).

Comme nous l'avons déjà indiqué plus haut, il nous paraît à l'heure actuelle difficile de décider du mécanisme par lequel se produit l'amélioration de l'état général. On ne peut certes considérer exclusivement dans l'effet thérapeutique du drainage le vidage de la vésicule biliaire ou sa rééducation. D'autre part, l'action excitante du tubage sur le fonctionnement hépatique est indéniable, mais, quoique absolument nette dans toutes les observations cliniques, elle ne peut être décelée ni mesurée par les méthodes classiques d'exploration fonctionnelle du foie. Avec celles-ci, en effet, les variations se font dans de trop étroites limites pour permettre de tirer des conclusions définitives. On pourrait envisager surtout, dans le drainage médical biliaire, la soustraction brusque de nombreux éléments. On sait en effet qu'en une heure, on peut déjà enlever près de 300 centimètres cubes d'un liquide qui contient de nombreuses substances de déchet. Ce sont des éléments biliaires, et l'on connaît les effets toxiques et déprimants des sels biliaires en particulier, des éléments azotés dont Auguste (de Lille) reprenait récemment le dosage au cours de l'urémie, des éléments minéraux et tout particulièrement le chlorure de sodium. En envisageant les choses sous cet angle, on pourrait considérer le drainage médical biliaire comme une thérapeutique de suppléance des reins, puisqu'il permet de soustraire périodiquement à l'organisme une quantité importante de liquide contenant autant d'azote non protéique que le sang et autant de chlorures que l'urine. Toutes ces notions doivent être coordonnées ; elles se présentent comme un ensemble complexe de faits disparates à première vue qui mérite d'autres recherches.

L'amélioration du fonctionnement cardiaque est par contre difficile à apprécier. Trop de facteurs encore incomplètement élucidés, auxquels Laubry et son école consacrent d'importants travaux, interviennent dans l'apparition de l'asystolie cardiaque et dans la constitution du syndrome que ces auteurs ont synthétisé dans leurs études sur la myocardie. Il est certain que le fonctionnement hépatique a sa part dans tous ces facteurs, et qu'il intervient plus que d'autres peut-être dans le bon ou le mauvais fonctionnement cardiaque. Nous ne pensons toutefois pas qu'une amélioration de ce fonctionnement hépatique, sous quelque forme qu'elle soit obtenue, puisse avoir une action aussi indiscutable et aussi manifestement tangible que la digitaline ou l'ouabaïne sur les troubles aigus de l'activité cardiaque. Nos constatations nous portent plutôt à admettre l'apport d'une aide efficace à la thérapeutique cardiotonique habituelle, comparable à certains points de vue, aux effets secondaires produits sur le cœur par l'évacuation des hydrothorax. Des

recherches ultérieures poussées dans le sens des vastes hypothèses de Laubry pourront peut-être déterminer les cas où l'intervention hépatique est prépondérante, les processus par lesquels elle agit, et les moyens thérapeutiques qu'il y aurait lieu de préconiser.

Pour le moment, nous estimons avoir, au cours de ces essais préliminaires, montré l'utilisation du drainage médical biliaire comme thérapeutique adjuvante dans les cardiopathies mal tolérées. Nous avons pu constater que le tubage sous-duodénal est supporté sans accident, et même sans inconvénient en pareil cas. Les malades que nous avons soumis à cette thérapeutique ont ressenti une notable amélioration au point de vue digestif et un grand soulagement au point de vue général ; ils ont pu supporter dans de bien meilleures conditions la cardiopathie dont ils souffraient, et enrayer ou retarder les crises d'asystolie dont ils étaient menacés.

Observations.

OBSERVATION I. — Mlle N..., cinquante-trois ans, employée comptable. Sténose congénitale de l'artère pulmonaire avec insuffisance et sténose mitrales, tachyarythmie complète.

Jusqu'à l'âge de vingt-cinq ans, la malade n'avait ressenti aucun trouble cardiaque ; elle présentait cependant dans l'enfance un essoufflement bien plus rapide que ses compagnes de jeu.

A cet âge, travaillant dans une maison humide, elle a ressenti de légères douleurs rhumatismales, de l'asthénie, de la dyspnée ; le diagnostic de cardiopathie fut porté, et il lui fut prescrit de la digitale. Jusqu'à l'âge de quarante-deux ans, la malade a mené la vie sédentaire qui lui avait été recommandée, passant par des alternatives de bien-être et d'état dyspnéique léger, mais pouvant toujours accomplir avec ponctualité sa besogne d'employée.

En 1925, survient un épisode pulmonaire fébrile qui nécessita son admission à la Charité, dans le service du professeur Sergent ; elle y fut traitée comme une cardiopathie rhumatismale, et séjourna pendant près de trois mois ; au cours de ce séjour, elle fit une arthrite aiguë localisée au seul genou gauche, qui fut améliorée par le traitement salicylé.

Une nouvelle crise rhumatismale se produisit deux ans après, et fut encore traitée par le salicylate à la clinique des Diaconesses.

Au début de 1930, quelques jours avant son admission à la maison de retraite de La Rochefoucauld, dans le service de l'un de nous, elle eut une aggravation de ses phénomènes cardiaques avec apparition de troubles hépatiques ; de plus survenaient des douleurs violentes provoquées par la toux dans la région inguinale droite (pointe de hernie).

La malade était amaigrie, cyanosée, dyspnéique, avec un fond de teint et des conjonctives subictériques ; on constatait un œdème malléolaire avec un pouls petit, rapide, irrégulier, inégal.

La pointe du cœur bat dans le cinquième espace intercostal, à 11 centimètres de la ligne médiane ; la main perçoit un frémissement systolique dont le maximum est situé contre le manubrium sternal, dans le deuxième espace intercostal à gauche, et qui ne se propage pas dans les vaisseaux du cou.

L'auscultation montre à la pointe un premier bruit vibrant et un second bruit dédoublé ; à la base, dans le deuxième espace intercostal à gauche et le long du bord gauche du sternum, un souffle holosystolique râpeux ne se propageant pas dans les vaisseaux du cou et un souffle diastolique rude.

A la radioscopie, on voit un cœur augmenté de volume avec allongement de l'arc moyen et forte saillie de la crosse dans le tiers supérieur de celui-ci ; une augmentation de volume et un flou des vaisseaux pulmonaires par suite de la stase veineuse. L'oreillette droite enfin est fortement dilatée en AOG. L'aorte est absolument normale et bien dégagée de la masse de l'artère pulmonaire. En OAD, il y a saillie de l'infundibulum pulmonaire ; en transverse, espaces pré et rétrocardiaques réduits, avec saillie de l'oreillette gauche.

Aux deux poumons, existait des râles de stase.

Le foie paraît augmenté de volume ; il dépasse de trois travers de doigt les fausses côtes et mesure 21 centimètres de hauteur sur la ligne mamillaire, 20 centimètres sur la ligne parasternale, et 17 sur la ligne médiane, il est douloureux et résistant à la pression.

Les tubages duodénaux furent répétés deux fois par semaine, en concordance avec un traitement cardiotonique énergique à la digitaline. Dès les premières séances, la malade s'est sentie grandement améliorée au point de vue général ; le subictère a diminué, les fonctions digestives se sont régularisées et l'appétit a reparu. Cette malade, qui avait dû restreindre son alimentation depuis cinq ans, qui n'avait plus pris de viande grillée ni rôtie, a pu se mettre à un régime très large qu'elle n'eût pas supporté auparavant.

Les tubages furent poursuivis pendant toute la durée du séjour à la maison de retraite de La Rochefoucauld (6 mois). La malade les a continués dans la villa de repos où elle est allée passer l'été, puis chez elle pendant l'hiver.

Nous la revoyons au début de 1931 ; le cœur présente toujours les mêmes troubles qu'auparavant ; le foie a légèrement diminué de volume mais reste cependant gros et douloureux ; le subictère a disparu, l'état général est excellent.

OBS. II. — Mme Cen..., quarante-deux ans, tapissière, Rhumatisme cardiaque évolutif ; maladie mitrale ; insuffisance ventriculaire.

Première atteinte rhumatismale à l'âge de quatre ans ; récidive à sept et onze ans, et déjà à cette époque la malade souffre de dyspnée d'effort ; à dix-huit ans, survient une pleurésie purulente (?) traitée médicalement.

Normalement réglée depuis l'âge de treize ans, cette femme se marie à dix-huit ans, a à dix-neuf ans un enfant qui meurt de gastro-entérite un an après.

Tous les hivers, elle présente une congestion subaiguë diffuse des poumons traitée par les moyens habituels.

Depuis juillet 1929, la malade se plaint de gêne respiratoire qui lui interdit toute activité et s'accompagne de palpitations douloureuses ; de plus, est apparue une tension douloureuse dans l'hypocondre droit. Elle entre à la maison de retraite de La Rochefoucauld, dans le service de l'un de nous au début de 1930.

La malade est cyanosée, avec un subictère très net. On trouve un pouls petit inégal, rapide, irrégulier, le choc de la pointe dans le cinquième espace intercostal

à 11 centimètres de la ligne médiane. A l'auscultation, les bruits sont sourds; il y a un souffle holosystolique apexien rude se percevant dans toute l'aire précordiale et un roulement diastolique de la pointe.

Tension artérielle 13-9 (Vaquez-Laubry).

A la radioscopie, nous trouvons un gros cœur triangulaire, avec forte saillie de l'arc moyen et de la portion auriculaire droite; en position transverse, l'oreillette gauche est augmentée de volume; il y a des signes de stase veineuse.

Aux poumons, existe une zone de matité remontant à la pointe de l'omoplate à gauche. La ponction permet de retirer 200 centimètres cubes de liquide citrin.

Le foie parait augmenté de volume, dépassant le rebord des fausses côtes, et mesurant 21 centimètres sur la ligne mamillaire, 20 sur la ligne parasternale et 17 sur la ligne médiane ; il est douloureux à la palpation.

La malade insiste beaucoup sur son inappétence, sur la lenteur de ses digestions et sur sa constipation opiniâtre.

Les drainages médicaux biliaires bi-hebdomadaires (interrompus au début par une angine) amenèrent la même amélioration tant digestive que générale que pour la précédente malade. Nous avons ensuite revu cette femme dans le service du Dr Laubry, à l'hôpital Broussais, où elle avait été adressée pour parfaire le diagnostic cardiologique, et nous avons pu continuer la cure de drainage médical biliaire.

Pendant sa convalescence, dans un asile de la banlieue parisienne, la malade a voulu remplacer ses tubages hebdomadaires par la prise quotidienne de cholagogues à base de sulfate de magnésie. Il en est résulté une colite tenace, à forme muco-membraneuse particulièrement douloureuse, dont il paraît difficile de la guérir. Elle a substitué avec avantage l'huile d'olive par la bouche aux purgatifs salins dont elle avait abusé.

Obs. III. — Mlle P..., cinquante-trois ans, mécanicienne. Maladie mitrale, insuffisance aortique, avec arythmie complète.

Cette malade a fait plusieurs séjours dans le service du Dr Laubry, à l'hôpital Broussais. Elle se plaint principalement de dyspnée, d'asthénie. Entre des périodes de congestion pulmonaire caractérisée, elle présente souvent des crises fébriles coïncidant habituellement avec une recrudescence de la dyspnée. On a éliminé toujours le diagnostic de tuberculose et porté le diagnostic de bronchite chronique simple. Il n'y a jamais eu de rhumatisme articulaire aigu ; pas de spécificité avouée, ni cliniquement, ni biologiquement décelable.

Cette malade amaigrie, cyanosée, subictérique, présente une dypsnée permanente avec saillie des jugulaires.

Les observations du service font remonter son arythmie complète à décembre 1929. Les bruits du cœur sont sourds; à la pointe avec souffle holosystolique rude existe un dédoublement du second bruit. Tout le long du bord gauche du sternum, et particulièrement dans le quatrième espace intercostal, on perçoit un souffle diastolique.

Tension artérielle 14-9 (Vaquez-Laubry).

A la radioscopie, nous voyons un gros cœur triangulaire le bord droit saillant, l'arc moyen gauche allongé et convexe, l'aorte normale. Il y a des signes de stase veineuse pulmonaire.

Aux deux bases pulmonaires, on perçoit des râles crépitants et sous-crépitants.

Le foie paraît gros, débordant les fausses côtes de trois travers de doigt depuis plusieurs années déjà, d'après les observations du service ; il est légèrement douloureux à la palpation.

Les tubages duodénaux, commencés au mois de février 1930, furent répétés au nombre de six. Dès le troisième tubage, la malade a vu disparaître son subictère, les fonctions digestives se sont régularisées et son appétit a réapparu.

Obs. IV. — Mme Lav..., cinquante-cinq ans, sans profession. Insuffisance mitrale.

La malade se présente en mai 1930 à la consultation de la maison de retraite de La Rochefoucauld pour des vomissements survenant, depuis huit jours environ, immédiatement après les repas. Auparavant, elle se plaignait de manque d'appétit, de lenteur des digestions avec pesanteur et somnolence post-prandiales, de constipation habituelle. Quelques jours après avoir consulté, la malade fait une crise d'insuffisance cardiaque avec oligurie, œdème des membres inférieurs et congestion passive des poumons. Nous la revoyons donc un mois après ces accidents au début de juin.

C'est une malade amaigrie, sans cyanose ni subictère, et très légèrement dyspnéique. Le pouls est égal, bien frappé, régulier, battant à 18 au quart. A l'auscultation, on trouve un roulement présystolique et un souffle systolique à la pointe se propageant dans l'aisselle.

Tension artérielle 1-48 (Vaquez-Laubry). Aux poumons existent des râles de congestion de la base droite. Le foie est très légèrement augmenté de volume, dépassant le rebord des fausses côtes, douloureux à la palpation.

La radiographie, après ingestion de 4 grammes de tétraiode-phénolphtaléine, montre une vésicule grosse, médiocrement colorée, sans déformation visible ni de calcul décelable. Le côlon gauche est spasmé, et douloureux à la palpation.

Les tubages duodénaux furent toujours bien supportés sans fatigue, ni crises douloureuses. Les injections de sulfate de magnésie ou d'huile d'olive ne furent suivies d'aucune réponse vésiculaire pendant les premiers tubages, bien que la malade ait été améliorée dès la deuxième séance.

Obs. V. — M. S..., quarante-quatre ans, porteur de journaux. Insuffisance ventriculaire d'origine alcoolique.

Ce malade est entré à la salle Saint-Charles, de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, service de M. le professeur P. Carnot, pour des signes d'insuffisance cardiaque à début brusque. A la suite d'un refroidissement, le malade s'est senti, pour la première fois, pris d'une dyspnée intense avec douleur à la région mammaire gauche. Il s'est alité puis est entré au bout de deux jours à l'hôpital.

C'est un malade cyanosé, avec facies congestif de buveur, dyspnée intense, et subictère conjonctival. Il y a de l'œdème des membres inférieurs, de l'oligurie. Le pouls petit, inégal, irrégulier, bat aux environs de 160 le premier jour, de 100 après le traitement digitalique.

La pointe bat dans le cinquième espace intercostal, à 1cm,5 de la ligne médiane. Le choc en est diffus ; on ne sent aucun frémissement ni roulement.

A l'auscultation, on ne perçoit ni souffle ni roulement. Dans le troisième espace intercostal à gauche, contre le sternum, on entend un rythme de galop présystolique. Cet examen confirme également l'existence de la tachyarythmie.

Le ralentissement du cœur obtenu par la cure digitalique n'a pas fait apparaître de souffle qui fût antérieurement masqué par la tachycardie.

La radioscopie révèle une dilatation importante du cœur gauche dans les trois positions, frontale, oblique gauche et droite, sans signe de lésion aortique ou pulmonaire.

Le tracé électrocardiagraphique montre un cœur régulier avec quelques extrasystoles ventriculaires, un T diphasique en dérivation I et II, aplati en dérivation III.

Aux deux bases pulmonaires, existent des râles de congestion passive.

Le foie ne paraît pas augmenter de volume; il dépasse légèrement le rebord des fausses côtes et se montre douloureux à la palpation. Le malade se plaint d'un manque d'appétit remontant à plusieurs mois et qu'il attribue à son fort éthylisme (2 litres de vin, 2 apéritifs et 8 verres de rhum par jour).

Au bout d'un mois de séjour, après trois cures cardiotoniques à la digitaline et à l'ouabaïne, le malade quitte le service et reprend son ancien métier, mais avec une besogne beaucoup plus facile.

Il prend froid à la fin du mois de janvier et rentre à l'hopital avec un bien plus mauvais état général que lors de sa première admission. Il est amaigri, ; son subictère s'est accentué, sa dyspnée parait beaucoup plus importante. Les crachats sont abondants. On trouve une submatité de la base gauche et la ponction donne un liquide clair.

La cure digitalique amène le même ralentissement cardiaque que lors du premier séjour, mais le malade insiste beaucoup sur son manque d'appétit.

L'un de nous essaie alors une série de drainages médicaux biliaires. Dès la troisième séance, le malade demande spontanément l'élargissement de son régime, et supporte très bien l'alimentation habituelle des malades d'hôpitaux. Sept tubages duodénaux furent pratiqués par le malade lui-même et il a quitté l'hôpital, sans avoir subi de nouvelle cure cardiotonique, avec un état général meilleur qu'à son précédent départ et un état cardiaque excellent. Nous lui avons conseillé de continuer ses drainages médicaux biliaires toutes les semaines.

LES POLYCHOLIES

Étude clinique et expérimentale (1)

PAR

le Dr Étienne CHABROL

Professeur agrégé de la Faculté de médecine.
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

En vous parlant aujourd'hui des *polycholies*, je m'excuse de prononcer un mot que l'euphonie réprouve et que nos traités de médecine modernes ont presque complètement relégué dans l'oubli. Les anciens auteurs l'employaient cependant, ce terme de polycholie, lorsque, dans leurs classifications des ictères, ils opposaient l'un à l'autre deux grands groupes de faits : les ictères par rétention et les ictères par *formation exagérée de bile*. Cette distinction a été délaissée de nos jours au profit de trois nouveaux chapitres : les ictères par obstruction du canal cholédoque, les ictères par hépatite et les ictères hémolytiques. Est-ce là un très grand progrès ? Je n'en suis point convaincu devant les discussions pathogéniques qui partagent nos contemporains à propos de la spirochétose ictérigène et de l'ictère catarrhal. Nous savons tous que dans la spirochétose l'hépatite n'est pas seule en cause et que l'hémoglobine d'origine sanguine ou musculaire intervient à ses côtés ; nous n'ignorons pas non plus que pour expliquer l'ictère catarrhal la cholédocite de Virchow, devenue la cholangie de Naunyn, ne s'est pas encore laissé détrôner par une hépatite qui est parenchymateuse pour les uns et interstitielle pour les autres. Dans leur sagesse, les classifications anciennes se bornaient à constater qu'un même ictère toxique ou infectieux, bénin ou grave pouvait passer par les deux phases de la polycholie et de la rétention. Elles nous enseignaient d'autre part qu'il existe en dehors des ictères des flux bilieux, d'allure énigmatique, que la thérapeutique provoque et que l'expérimentation permet de reproduire, voire même d'interpréter.

Théoriquement on peut concevoir deux grandes classes de polycholies avec ou sans ictère :

1° Des *polycholies totales*, où tous les éléments de la bile : l'eau, les pigments, les sels et la cholestérine sont élaborés en excès ;

2° Des *polycholies partielles, dissociées*, dans lesquelles prédomine l'un des principes biliaires. Je distinguerai parmi ces dernières deux variétés : les polycholies hydriques et salines et les polycholies pigmentaires.

(1) Leçon du cours complémentaire de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

Les polycholies totales.

M. Gilbert croyait volontiers à l'existence des polycholies totales. A maintes reprises, il nous encouragea, Henri Bénard et moi, à fournir leur démonstration, en partant des ictères graves et de la maladie de Hanot. Déjà, étudiant avec M. Lereboullet les cirrhoses biliaires, il avait adjoint à la triade classique du syndrome de Hanot : ictère, gros foie, grosse rate, le tableau des symptômes de l'*hyperhépatie* ; la coloration brun foncé des matières y figurait, ayant à ses côtés l'hyperazoturie et la tolérance exagérée du foie vis-à-vis des hydrates de carbone. Ce diabète biliaire trouvait son substratum dans l'hyperplasie parenchymateuse d'un organe dont les fonctions, loin d'être amoindries, étaient exaltées au contact du tissu conjonctif interstitiel.

Quelques années plus tard, M. Garnier devait reprendre ce thème en étudiant avec M. Reilly la spirochétose ictérigéne. Dans cette forme particulière d'ictère toxi-infectieux, un rapprochement s'imposait entre la polycholie et l'hyperuréogénie. L'histologie du foie montrait par ailleurs que, loin d'être dégénérée, la cellule hépatique présentait des figures de karyokinèse et un gigantisme nucléaire qui ne plaidaient guère au premier abord en faveur d'une insuffisance fonctionnelle de la glande.

A la vérité, il n'existe pas une corrélation bien étroite entre la polycholie et l'hypertrophie parenchymateuse du foie. MM. Gilbert et Herscher ont été des premiers à le souligner dans une fort curieuse observation : un de leurs malades, atteint d'ictère grave, avait présenté des vomissements bilieux et une diarrhée verdâtre, tout en ayant une cholémie pigmentaire de un gramme pour 800, le chiffre de bilirubine le plus élevé que l'on ait jamais enregistré dans le plasma sanguin. Ce fut une surprise générale quelques jours plus tard, lorsqu'on découvrit à l'autopsie une atrophie jaune aiguë du foie, remarquable par son degré extrême, puisque le poids de la glande était tombé à 650 grammes.

Avec Henri Bénard, nous avons essayé de compléter l'œuvre de nos aînés en faisant appel au nouveau procédé d'exploration que représente le *tubage d'Einhorn* (1).

Dans un cas de spirochétose ictérigène, la sonde duodénale nous a permis de recueillir une bile jaune d'or très abondante, qui donnait le chiffre très élevé de 1 gramme de bilirubine pour 700 centimètres cubes. Malheureusement, la teneur de cette bile en cholestérine était inférieure au taux physiologique de $0^{gr},50$ par litre ; d'autre part, l'abaissement de sa tension superficielle n'était point suffisant pour permettre de conclure en toute certitude à une excrétion abondante des glyco-taurocholates.

Au cours des poussées d'ictère qui accompagnent les cirrhoses veineuses, chez trois malades dont les selles étaient fortement colorées, nous avons prélevé une bile duodénale fort abondante et très riche en bilirubine. La polycholie pigmentaire était incontestable ; mais, ici encore, aucun chiffre ne ressort de nos dosages suffisamment élevé pour que nous puissions affirmer un accroissement parallèle des sels biliaires.

Théoriquement, rien ne s'oppose à la conception des polycholies totales ; cependant, il faut bien le reconnaître en pratique, ce n'est point par le tubage d'Einhorn que l'on peut en fournir la démonstration rigoureuse. Le liquide duodénal n'est qu'un mélange, où interviennent en des proportions mal définies la bile, la salive, le suc gastrique, le suc intestinal, le suc pancréatique. D'autre part, c'est un mélange que l'on ne peut recueillir en sa totalité, puisqu'une quantité importante de liquide continue à s'écouler en amont de l'olive vers les segments inférieurs de l'intestin grêle. Pour ces deux motifs, il serait illusoire d'assigner une valeur absolue aux différents dosages que l'on peut effectuer sur un milieu aussi instable dans sa composition et dans sa quantité. Comme nous l'avons écrit maintes fois depuis 1922, les chiffres enregistrés n'ont de valeur que comparés entre eux ; ils nous permettent de dire par exemple : dans ce liquide duodénal les sels biliaires, les pigments, la cholestérine conservent leurs proportions physiologiques ; ou bien encore : ils se présentent dans un rapport fort différent de celui que l'on observe à l'état normal. Certes, il est facile de vérifier par le tubage duodénal si durant l'évolution des ictères dissociés pigmentaires les sels biliaires sont déversés dans l'intestin comme à l'état physiologique, alors que les pigments refluent en leur totalité dans la circulation. Il est aisé également de rechercher si la bile des lithiasiques renferme un excès de cholestérine faisant contraste avec un déficit des glyco-taurocholates. Ce sont là autant de problèmes pathogéniques qu'il nous a paru intéressant d'aborder en 1922. Mais, pour les motifs que nous avons précédemment exposés, nous nous sommes toujours bien gardés de conclure : voici un liquide duodénal qui met en évidence une polycholie portant sur tous les éléments de la bile. Cette ré-

(1) E. CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD, *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 15 décembre 1922 et 18 juillet 1924 ; *Journal médical français*, décembre 1924.

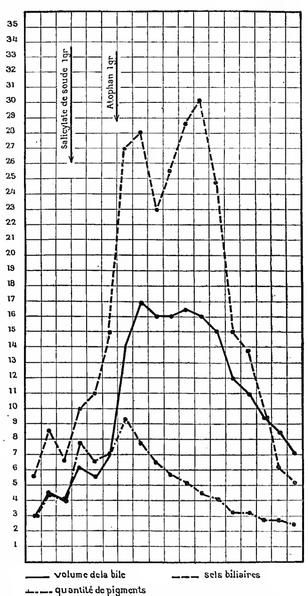
serve s'impose d'autant plus que la bile prélevée par la sonde d'Einhorn peut avoir elle-même une double origine : elle peut provenir des voies biliaires extra-hépatiques où elle s'est accumulée et concentrée en des proportions très variables ; elle peut être aussi sécrétée directement par la cellule du foie : c'est à ce produit de sécrétion, remarquable par son abondance dans un laps de temps déterminé, que doit être réservé le terme de polycholie. Les débacles bilieuses d'une vésicule distendue ne nous intéressent point dans ce chapitre. Le sulfate de magnésie les provoque dans l'épreuve de Meltzer-Lyon ; l'huile d'olive les déclenche pour remédier aux accidents de la lithiase biliaire ; elles peuvent même apparaître spontanément au cours de la lithiase sous la forme d'une diarrhée prandiale. A leur étude se rattache l'énumération des cholagogues dont l'action se borne à mettre en branle le contenu des voies biliaires extra-hépatiques.

Mais, pour aborder l'étude des polycholies, ce n'est point aux cholagogues qu'il faut faire appel ; c'est aux cholérétiques, c'est-à-dire aux substances qui accélèrent la sécrétion du foie. Cette distinction, le tubage d'Einhorn ne peut nous la fournir ; il comporte dans son principe trop de causes d'erreur et trop de difficultés d'interprétation pour que l'on puisse donner une valeur scientifique aux vues de l'esprit qu'il suggère. C'est pour cet ensemble de raisons qu'avec mes collaborateurs Charonnat et Maximin nous nous sommes orientés dans ces dernières années vers les données plus précises que fournit l'expérimentation.

Il est relativement aisé d'étudier les polycholies sur les chiens porteurs d'une *fistule cholédocienne*, lorsqu'on a pris la précaution d'exclure la vésicule. Disons-le de suite, cette technique ne nous a point permis jusqu'à ce jour de mettre en évidence des polycholies totales. En injectant dans les veines de nos chiens les toxiques et les médicaments les plus variés, nous n'avons jamais obtenu une hypersécrétion de bile comportant un accroissement parallèle de l'eau, des pigments, des sels et de la cholestérine dans un laps de temps déterminé. Par contre, nous avons pu étudier en détail les syndromes dissociés que nous groupons aujourd'hui sous l'étiquette de polycholies hydriques et salines et de polycholies pigmentaires.

Les polycholies hydriques et salines.

Les polycholies hydriques et salines sont actuellement bien connues sur le terrain expérimental.



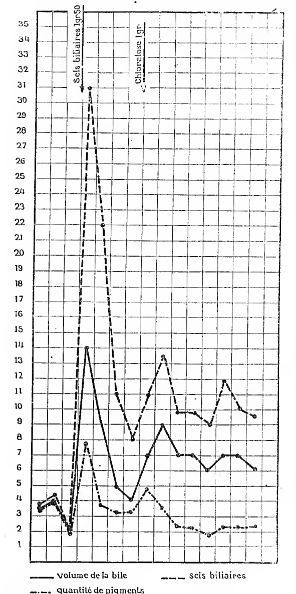
Polycholie hydrique et saline de l'atophan (Chabrol et Maximin) (fig. 1).

Elles sont déterminées par les substances qui augmentent la sécrétion du foie et que Brugsch et Horsters ont désignées sous le nom de cholérétiques, les opposant ainsi aux cholagogues qui bornent leur rôle à provoquer des flux bilieux d'origine vésiculaire.

Les dérivés du noyau naphtalène, en particulier l'*atophan*, nous en fournissent de très beaux exemples. Sur 15 chiens ayant reçu une dose moyenne de $0^{gr},05$ de phényl-quinoline carbo-

xylée par kilogramme de poids, nous avons vu, toujours, le volume de la bile augmenter dans des proportions impressionnantes ; la quantité du liquide excrété peut quintupler après l'injection intraveineuse ; l'hypersécrétion est immédiate ; elle atteint son apogée au bout d'une heure et se poursuit pendant quatre ou cinq heures consécutives. Le volume de la bile décroit ensuite brusquement pour retomber, en une ou deux heures, à son chiffre normal.

Si l'on mesure parallèlement le poids de l'extrait sec, on constate qu'il augmente lui aussi ; la stalagmométrie de la bile 15 ou 20 fois diluée nous donne un aperçu de l'accroissement des sels biliaires ; on est bien en présence d'une polycholie saline. Cependant, au fur et à mesure que l'expérience se prolonge, les échantillons recueillis s'appauvrissent en taurocholates. L'excrétion de la cholestérine obéit aux mêmes lois ; cette substance augmente d'abord, puis tend à tarir en fin d'expérience chez ces animaux qui ont subi une véritable saignée biliaire.



Polycholie hydrique et saline produite par les sels biliaires (Chabrol et Maximin) (fig. 2).

Nous avons dit que la polycholie était dissociée : l'excrétion de la bilirubine ne suit pas, en effet, une évolution comparable à celle du volume de la bile et des éléments salins. A l'apogée de la sécrétion, les échantillons recueillis de demi-heure en demi-heure apparaissent beaucoup plus clairs que les échantillons témoins prélevés avant l'expérience. Si l'on tient compte du volume total de la bile excrétée, on est conduit à reconnaître qu'il se produit une élimination normale de la bilirubine : rien de plus ; il n'y a pas de polycholie pigmentaire.

Comme l'atophan, les *sels biliaires* réalisent des polycholies hydriques et salines. On pouvait penser que leur pouvoir hémolytique engendrait parallèlement une polycholie pigmentaire ; il n'en fut rien dans nos expériences, au début tout au moins : l'excrétion des pigments resta sensiblement la même avant et après l'injection durant les premières demi-heures, chez nos chiens fistulisés.

Les sels biliaires et l'atophan ne sont point les seules substances capables d'entraîner une excrétion abondante d'eau et de sels par la bile ; cette propriété appartient encore à de nombreuses substances de la série aromatique que nous avons étudiées avec MM. Charonnat et Maximin (1) : nous avons pu démontrer personnellement l'action énergique du *naphtoate* et de *l'oxynaphtoate de sodium*, tout en mettant en évidence l'activité plus modeste des *acides cinchoninique*, *protocatéchique*, *vanillique*, *caféique*, voire même des *composés bromés*, *iodés et mercuriels de l'acide salicylique*. En faisant jouer dans la formule de ces substances le carboxyle, les groupements phénol, le nombre des noyaux, le poids moléculaire, les substitutions halogénées, nous avons reconnu que la part prépondérante revenait au groupement naphtalène.

La série grasse est pauvre en cholérétiques lorsqu'on la compare à la série aromatique. Cependant le rôle du chloralose et de l'oléate de sodium n'est point négligeable. Nous avons révélé l'action jusqu'alors inconnue de l'*hélénine* et du *monochloracétate de sodium* ; ces deux substances

(1) E. CHABROL et CHARONNAT, La revision du chapitre des cholagogues (*Paris médical*, 7 décembre 1929). — CHABROL, CHARONNAT et MAXIMIN, *Presse médicale*, 29 mars 1930.

provoquent une cholérèse remarquable par l'augmentation du volume de la bile et par l'abondance des sels excrétés. Résumons-nous en disant que les cholérétiques les plus actifs sont les éléments voisins des substances constituantes de la bile : l'atophan et les oxynaphtoates sont proches parents des sels biliaires par le nombre et la juxtaposition de leurs noyaux aromatiques ; quant aux oléates, ils figurent eux aussi parmi les constituants de la bile normale. Nous ne nous attarderons pas à donner ici la liste des cholérétiques minéraux et végétaux.

De cette étude pharmacodynamique se dégagent plusieurs enseignements. Avec les cholérétiques, nous abordons le domaine des maladies de la nutrition ; nous pénétrons dans l'intimité de la lymphe et du système lacunaire pour réaliser un véritable *drainage interstitiel* que le clinicien peut mettre à profit. C'est d'ailleurs en étudiant l'un des éléments du terrain goutteux que Brugsch et Horsters ont mis en évidence la cholérèse de l'atophan. Ces observateurs avaient pratiqué sur le chien de nombreux dosages d'acide urique dans la bile ; ils avaient enregistré les variations de cette substance sous l'influence des régimes alimentaires les plus variés, lorsque, un jour, ils eurent l'idée d'utiliser les médicaments qui sont couramment mis en œuvre dans la thérapeutique de la goutte : l'atophan leur donna une cholérèse inattendue. Comme on le voit, cette découverte fut inspirée par l'étude des maladies de la nutrition bien plus que par une recherche systématique des substances cholagogues.

Tout en réalisant un drainage interstitiel, les cholérétiques facilitent le *drainage* et le *lavage des voies biliaires* ; leur emploi est justifié dans la thérapeutique des angiocholites lithiasiques et des formes bénignes de l'ictère catarrhal. Chez un opéré que M. Hartmann avait soumis à un drainage en T du canal cholédoque, une injection intraveineuse de sels biliaires à la dose d'un gramme nous a permis de tripler en l'espace d'une demi-heure le volume de la bile et d'abaisser en de très notables proportions sa tension superficielle ; ici encore l'excrétion des pigments ne fut pas modifiée.

C'est le même principe qui a inspiré Grunenberg et Ulmann, lorsque ces auteurs ont conseillé de recourir à l'atophan pour améliorer le drainage biliaire au cours des ictères toxi-infectieux. Nous ferons quelques réserves sur cette thérapeutique, qui n'est vraiment légitime qu'au cours des angiocholites ictérigènes ; à notre avis, il n'est pas sans danger de généraliser l'emploi des cholérétiques au traitement des ictères qui s'accompagnent d'une déchéance massive de la cellule du foie.

Les polycholies pigmentaires.

Voici une expérience qui fournit la démonstration des polycholies pigmentaires ; nous l'avons renouvelée en 1911 avec Henri Bénard sur deux séries d'animaux, les uns normaux au nombre de six, les autres splénectomisés au nombre de six également.

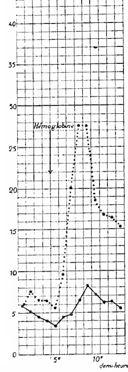
Sur des chiens porteurs d'une fistule cholédocienne temporaire, après exclusion de la vésicule, nous pratiquons par voie veineuse une injection d'hémoglobine isotonique, à 2 p. 100, provenant de l'animal en expérience ; nous injectons par kilogramme 12^{cc},5 de cette solution. Immédiatement, la bile vient à foncer ; la quantité de ses pigments, qui était restée à peu près stationnaire pendant trois ou quatre demi-heures avant l'injection, s'élève brusquement pour présenter un summum vers la troisième ou la quatrième heure. La biligénie pigmentaire ainsi provoquée peut atteindre 4 ou 5 fois la valeur du chiffre que l'on notait avant l'injection d'hémoglobine. Cependant on est surpris du désaccord qui se manifeste entre cette remarquable excrétion pigmentaire et le faible volume de la bile qui est éliminée par le foie. Nous n'observons pas ici de polycholie hydrique. Il ressort de nos courbes que le volume de la bile subit des oscillations très minimes, allant tout au plus du simple au double. A l'inverse de ce que l'on observe dans les polycholies salines, les polycholies pigmentaires n'ont point nécessairement pour substratum une abondante excrétion de liquide.

Partant de ces données expérimentales, nous distinguerons deux groupes de polycholies pigmentaires : les unes s'accompagnent d'ictère, les autres ne donnent point de reflet dans la circulation.

Les polycholies sans ictère. — C'est pour démontrer l'existence des polycholies sans ictère que nous avions entrepris avec Henri Bénard, sous la direction de M. Gilbert (1), les expériences dont nous venons d'indiquer le schéma. En 1911, l'entrée en scène des ictères hémolytiques avait fait revivre la conception de l'ictère sanguin que l'École allemande, inspirée par les recherches de von Tarchanoff, avait jadis brillamment défendue. On pensait volontiers que l'hémoglobine se transformait en bilirubine dans la circulation sans l'intervention hépatique et que le foie bornait son rôle à éliminer d'une façon passive les pigments biliaires élaborés en dehors de lui : la biligénie pigmentaire apparaissait ainsi comme de nature hématogène et non pas hépatogène. *Voici l'expé-*

(1) GILBERT, CHABROL et H. BÉNARD, Congrès de médecine de Lyon, 28 octobre 1911 et *Presse médicale* 7 février 1912

rience complémentaire que nous avons alors réalisée : au moment où, sous l'effet de l'injection d'hémoglobine, l'excrétion de la bilirubine par le foie atteignait son apogée, nous avons saigné à blanc nos animaux par une section de la carotide et nous avons recherché dans la totalité du sang si le sérum ne renfermait pas de pigments biliaires. Nous nous sommes adressés pour cette étude au procédé de M. Grimbert. Si l'on excepte 3 ou 4 observations sur 12, où l'emploi de 200 centimètres cubes de sérum nous permit de déceler du pigment biliaire à l'état de traces, nous pouvons dire que, dans la grande majorité des cas, le



Polycholie pigmentaire produite par une injection d'hémoglobine (Gilbert, Chabrol et Bénard) (fig. 3).
——— Volume de la bile.
- - - - Excrétion pigmentaire.

sang de nos animaux ne renfermait pas de pigments biliaires. Nous en avons conclu que la bilirubine n'avait point pris naissance dans le sang circulant ; l'extirpation préalable de la rate nous a même permis d'affirmer que le rôle prépondérant revenait au foie dans l'élaboration de la substance colorante de la bile. En discutant alors le problème de la biligénie, nous avons fait état d'un autre argument que nous avons appelé «l'argument de temps». C'est en l'espace d'une heure ou deux, tout au plus, que le pigment biliaire est élaboré chez nos chiens soumis à des injections intraveineuses d'hémoglobine, alors que dans les liquides d'hémothorax et d'hémorragie méningée, la biligénie locale met plusieurs jours à se manifester. Ultérieurement, la réaction très sensible d'Hijmans van den Bergh est venue renforcer notre argumentation, en démontrant que le sérum d'un chien normal ne renfermait aucune trace de pigment biliaire.

Tous ces faits expérimentaux plaident en faveur des polycholies sans ictère.

En clinique, nous entrevoyons leur existence ; j'en ai recueilli un bel exemple à Saint-Antoine chez une malade qui présentait des accès de *bilieuse hémoglobinurique*. Au moment des crises aussi bien que dans leur intervalle, il nous fut impossible de mettre en évidence un chiffre élevé de bilirubine dans le sérum de cette malade particulièrement anémiée ; l'émonctoire rénal et l'émonctoire hépatique assuraient parfaitement le drainage des dérivés pigmentaires qu'avait engendrés le laquage du sang.

N'en est-il pas ainsi au lendemain des *accès palustres de moindre intensité* ? Pour une même déglobulisation, tel malade présentera une anémie banale alors que son voisin offrira en plus un léger subictère. Soumis à une même destruction sanguine, deux paludéens comparables ne refléteront pas de la même manière leur hyperbiligénie dans la circulation.

Ces remarques s'appliquent aux *anémies du type pernicieux* qui fournissent la preuve de leur nature hémolytique par la teinte rouillée de la glande hépatique et l'abondance de la bile jaune-ocre que renferme la vésicule. Il ne faut pas s'attendre à trouver chez ces malades une bilirubinémie très marquée. La polycholie pigmentaire existe dans les *anémies spléniques d'origine hémolytique* aussi bien que dans l'ictère chronique splénomégalique, et tout porte à penser qu'elle est décelable dans les *anémies hémolytiques aiguës*, dont l'étude a été poursuivie durant ces dernières années par Krumbhaar et Lederer, par Fiessinger et Decourt.

Les polycholies avec ictère. — Comment expliquer l'apparition de l'ictère au cours des syndromes polycholiques ? Voici l'interprétation qu'en a donnée jadis Stadelmann à propos de l'intoxication par la toluylène-diamine chez les animaux porteurs d'une fistule vésiculaire : Les pigments biliaires élaborés en excès finissent par obstruer les capillicules qui cheminent sur les faces de la travée hépatique ; ils déterminent *une thrombose biliaire par pléiochromie*. A l'appui de cette thèse, Ponfick et Stadelmann nous montrent des canalicules biliaires dilatés, tortueux, de couleur jaune-ocre, qui pénètrent les cellules de

la travée et vont même jusqu'à les rompre, réalisant ainsi la dislocation que Hanot et Fiessinger devaient plus tard étudier. Stadelmann fait également intervenir la consistance de la bile, qui est particulièrement visqueuse chez les animaux porteurs d'une fistule vésiculaire. Cette dernière interprétation comporte des réserves. Nous pensons plus volontiers que la résorption biliaire est facilitée par la *dégénérescence des cellules hépatiques* sous l'action des toxines ou des agents microbiens. M. Fiessinger fait jouer à cette fragilité hépatique le rôle essentiel. Ce qui est certain, c'est qu'avec un même toxique comme le chloroforme, on peut réaliser à volonté des polycholies pigmentaires avec ou sans jaunisse. Nous avons montré en 1910 avec M. Gilbert que les inhalations chloroformiques de courte durée, un quart d'heure, une demi-heure tout au plus, provoquaient sur le chien de la fragilité globulaire et de l'hémoglobinémie sans que l'on puisse déceler des pigments biliaires dans la circulation ; la glande hépatique suffit au drainage de la bilirubine néoformée dans ces courtes intoxications expérimentales. C'est seulement lorsque l'inhalation se prolonge au delà d'une heure que la cholémie pigmentaire apparaît. Nous avons interprété ce fait en émettant l'hypothèse qu'au cours des intoxications de longue durée, l'atteinte de la cellule du foie avait permis le reflux sanguin de la bilirubine élaborée en excès.

Nous résumerons ces considérations expérimentales en disant : *pour expliquer l'ictère au cours des polycholies, il faut faire la part de la pléiochromie qu'engendre l'excès d'hémoglobine et aussi celle de l'hépatite qui favorise la résorption pigmentaire.*

La fragilité hépatique n'a point pour unique facteur une infection ou une intoxication ; elle peut avoir aussi un caractère héréditaire ou familial. La conception moderne des ictères hémolytiques fait complètement table rase de ce facteur hépatique ; cependant, l'étude des polycholies sans ictère nous apprend que des destructions sanguines, massives et prolongées, peuvent se produire dans l'organisme sans qu'une jaunisse les révèle à l'observation du clinicien.

En clinique, l'ictère des polycholies se présente d'ordinaire sous les traits d'un ictère léger, acholurique ; le drainage biliaire est suffisant pour que les glyco-taurocholates échappent à nos investigations dans le bocal d'urines. Si la bilirubine paraît seule imprégner le sérum sanguin et les téguments, c'est qu'elle seule est augmentée parmi les éléments de la bile. On peut d'ailleurs observer par intermittences des crises de rétention totale offrant les caractères des grandes rétentions hépatiques ou cholédociennes.

Nous pourrions donner une grande ampleur au chapitre des ictères par polycholie ; bornons-nous simplement à montrer qu'il déborde très largement le cadre des ictères hémolytiques tel qu'on le conçoit actuellement : « On n'a pas le droit, écrit M. Brulé (1), de porter le diagnostic d'ictère hémolytique, lorsqu'on ne dispose point de l'un des deux stigmates hématologiques essentiels : la fragilité globulaire aux solutions hypochlorurées et la présence des hémolysines libres dans le plasma sanguin. » Reconnaissons cependant qu'en l'absence de ces deux stigmates, il existe de très nombreuses observations de polycholies avec ictère qui relèvent sans conteste d'une origine hémolytique : les *ictères du nouveau-né* en sont un bel exemple. Ici, les hémolysines font défaut ; la résistance globulaire est quasi normale, puisqu'elle oscille entre 0,48 et 0,52, et cependant nul ne met en doute qu'une destruction sanguine massive est à la base de la cholémie pigmentaire. En l'espace de quelques heures, le chiffre des globules rouges du nouveau-né est passé de 7 à 5 millions ; la débâcle bilieuse qui accompagne l'expulsion du méconium est le meilleur témoin de la polycholie pigmentaire que révèle par ailleurs l'analyse du sang. On sait, par les dosages déjà anciens de MM. Gilbert et Lereboullet, que la cholémie du nouveau-né est de 1 gramme de bilirubine pour 6 000 en l'absence d'ictère et qu'elle peut s'élever au chiffre de 1 p. 1 000 lorsque la jaunisse révèle de toute évidence la destruction sanguine.

La *cholémie familiale* nous fournit, elle aussi, de beaux exemples de polycholies pigmentaires. Les sujets qui en sont atteints présentent depuis leur enfance des migraines accompagnées de vomissements et de flux bilieux, bien que leur résistance globulaire soit parfaitement normale. Certains de ces malades appartiennent manifestement au groupe des ictères hémolytiques congénitaux : leur père et leurs frères présentent des globules rouges fragiles. Chez ces cholémiques familiaux dont la résistance globulaire est normale, nous avons pu mettre plusieurs fois en évidence la polycholie pigmentaire : elle atteignait chez l'un d'entre eux le chiffre de 1 gramme de bilirubine pour 750. La bile, particulièrement abondante et uniformément colorée, avait été recueillie sans instillation de sulfate de magnésie.

Bien entendu, il peut en être autrement dans les *états cholémiques* qui accompagnent la stase

(1) M. BRULÉ, Les ictères hémolytiques, *in* Traité de pathologie médicale de E. SERGENT, Maloine, 1920, tome XII page 127.

intestinale chronique et certaines formes d'entérocolite chronique. La « cholémie de Gilbert » n'a pas toujours un caractère familial. Dans ces dernières années, Vincent-Lyon et Chiray ont repris son étude sous la dénomination de cholécystatonie. Nous retrouvons dans leur description les flux bilieux, le subictère, la mélancolie, sur lesquels Gilbert et Lereboullet avaient longuement insisté. Il nous semble que, dans bien des cas, la cholécystatonie est une filiale de la cholémie de Gilbert ; ou, plus exactement, c'est cette cholémie vue sous l'angle nouveau du tubage duodénal et de la cholécystographie par le tétraiode. Il ne faut pas croire en effet que le drainage duodénal guérit à coup sûr les sujets qui sont atteints de ce syndrome. Les échecs sont nombreux, même lorsqu'on a fait appel au drainage chirurgical de la vésicule ; MM. Desplas et Dalsace ont très justement souligné qu'après la cholécystostomie, ces malades conservaient le tempérament bilieux qui est la condition première de leur polycholie.

Dans l'*ictère chronique splénomégalique*, l'hypersécrétion biliaire est manifeste et explique fort bien la coloration brun foncé des matières. Chez un malade que nous avons observé en 1918 avec MM. Gilbert et Bénard, le tubage d'Einhorn nous a donné une bile très abondante qui renfermait 1 gramme pour 260 de bilirubine, autrement dit 4 grammes de pigments par litre. C'est le chiffre le plus élevé, de nos statistiques. Quelques semaines plus tard le même sujet accusait dans l'hypocondre droit une crise de colique hépatique et voyait sa jaunisse s'accroître au point de réaliser le tableau d'un ictère par rétention. La polycholie pigmentaire donnait la raison de tous ces accidents dont Minkowski et M. Chauffard ont bien élucidé le mécanisme : l'élimination de la bilirubine en excès avait entraîné la formation de calculs. On conçoit que jadis, devant des manifestations de cet ordre les chirurgiens, aient pratiqué différentes interventions sur la vésicule et sur le cholédoque ; les observations de Peck, d'Upcott, de Graf, Dawson, Elliott et Kanavel sont classiques à cet égard.

Chez notre malade, il nous parut plus simple de tarir les accidents à leur source en faisant supprimer la cause de la déglobulisation. La splénectomie pratiquée par M. Hartmann fit disparaître en quelques semaines la jaunisse, l'anémie et aussi les crises douloureuses. Nous eûmes la curiosité d'examiner alors le liquide duodénal ; plusieurs analyses renouvelées en série nous donnèrent des chiffres de bilirubine compris entre 1 p. 900 et 1 p. 1 350. Pendant la convalescence, la bile avait une concentration en pigments sensiblement voisine du taux physiologique.

Les *anémies pernicieuses ictérigènes* entrent également dans le vaste domaine des ictères par polycholie. La plupart d'entre elles ne s'accompagnent pas de modifications de la fragilité globulaire ; leur origine hémolytique n'en est pas moins prouvée par la bilirubinémie, la surcharge du foie en pigment ocre, l'abondance et la coloration de la bile. Dans des cas relativement rares, — une fois sur dix d'après notre statistique personnelle, — on peut noter parmi les éléments du syndrome une légère fragilité des globules rouges aux solutions hypotoniques ; la maladie prend alors le nom d'ictère hémolytique acquis. Exceptionnellement, la présence d'hémolysines libres dans le plasma sanguin permet la dénomination d'ictère hémolysinique.

MM. Widal, Abrami et Brulé ont justement insisté sur les crises de déglobulisation qui surviennent au cours des ictères hémolytiques avec fragilité globulaire. Si l'on pratiquait en pareil cas le tubage duodénal, on reconnaîtrait l'existence d'une polycholie pigmentaire. Nous l'avons démontré dans une curieuse observation d'anémie pernicieuse familiale où nous avons vu vers le même âge, à soixante ans, le frère et la sœur mourir l'un et l'autre d'un même syndrome de Biermer ; le frère ne présenta pas de jaunisse, mais la sœur fut victime d'un ictère grave qui se greffa sur son anémie et entraîna sa mort en moins d'une semaine. Elle présenta une jaunisse très intense accompagnée de vomissements bilieux et d'une diarrhée verdâtre où le chimiste put mettre en évidence de la biliverdine. Une crise de déglobulisation était à l'origine de ces accidents terminaux ; le nombre des hématies tomba en l'espace d'une semaine de 1 300 000 à 900 000. Il fut intéressant de constater que, pendant cette crise, la résistance des hématies n'était point modifiée et que les hémolysines faisaient complètement défaut dans le plasma sanguin.

Quelle est la part de l'hémolyse dans la genèse des ictères polycholiques que l'on peut mettre sous la dépendance d'une *infection* ou d'une *intoxication sanguine* ? Cette part est nulle, nous dira-t-on, si l'on conserve sa valeur première au critérium de la fragilité globulaire et des hémolysines. Nous savons cependant que le plus typique des ictères hémolytiques expérimentaux, l'ictère de la toluylène-diamine, s'accompagne d'une fragilité globulaire transitoire, tardive et inconstante.

Cette notion doit être retenue lorsqu'on aborde l'étude de la spirochétose ictérigène et des ictères infectieux de la pneumonie, du paludisme, de la

puerpéralité. Qu'il s'agisse du parasite mis en évidence par les auteurs japonais, du pneumocoque, du plasmopium vivax ou falciparum, du streptocoque hémolytique ou du perfringens, la polycholie pigmentaire peut exister sans fragilité globulaire aux solutions hypotoniques et la pléiochromie précéder la phase d'ictère par rétention.

La même question peut être posée devant certains ictères sans décoloration des matières qui surviennent *chez les cirrhotiques*. Les cirrhoses nous ont maintes fois surpris en nous donnant au tubage d'Einhorn des liquides hypercolorés ; nous avons constaté ce fait aussi bien dans les formes hypertrophiques que dans les hépatites dégénératives. A en juger par le seul exemple de la cirrhose de Laennec, ce serait une grave erreur que de vouloir apprécier l'état fonctionnel de la cellule du foie en se basant sur les renseignements que peut fournir la sécrétion duodénale ; « quel que soit le rôle que l'on veuille prêter à la glande hépatique, écrivions-nous en 1922 avec Henri Bénard, qu'on la considère en physiologie comme l'agent élaborateur de la bilirubine, ou qu'on voie en elle un simple filtre chargé d'éliminer les pigments biliaires du courant sanguin, dans toutes les conceptions on est conduit à s'étonner de l'abondance des pigments biliaires dans le duodénum des cirrhotiques ». M. Chiray a confirmé depuis lors cette notion.

Traitement des polycholies pigmentaires. — Le traitement idéal d'un ictère avec pléiochromie doit être de *tarir la déglobulisation à sa source*. Nous pouvons le faire lorsqu'il s'agit de l'ictère chronique splénomégalique ; pour remédier à son anémie progressive, à ses crises douloureuses, aux rétentions massives des pigments, l'ablation de la rate est parfois indiquée. Un traitement spécifique permet également de juguler la déglobulisation qu'engendrent les agents du paludisme et de la syphilis.

Malheureusement nous ne pouvons entrevoir qu'une minime partie des territoires de l'organisme où les substances hémolysantes sont élaborées.

Quel est notamment le rôle de la glande hépatique dans la genèse des polycholies pigmentaires ? Nous savons par l'étude de l'intoxication diaminique que chez les chiens dératés les cellules de Kupfer du foie sont bourrées de granulations pigmentaires, voire même gorgées d'hématies nettement reconnaissables. Nous pouvons penser, avec Joannovics et Pick, que la dégénérescence profonde du parenchyme hépatique, sous l'effet du phosphore et de la toluylène-diamine est le prétexte d'une élaboration d'acides gras doués de propriétés hémolysantes, et nous pouvons, sans grand effort d'imagination, appliquer cette hypothèse à l'interprétation des cirrhoses ictérigènes. La polycholie de la spirochétose ne dépend-elle point, elle aussi d'une hyperhémolyse et d'une hyperbiligénie dont la cellule hépatique est en grande part le facteur responsable ? Voilà autant de points d'interrogation que les recherches modernes n'ont pas encore levés.

En présence d'un ictère par polycholie, le rôle du clinicien doit être de *respecter et de favoriser l'excrétion biliaire* pour prévenir si possible les accidents de rétention. On retiendra qu'expérimentalement les injections intraveineuses de sérum glucosé, si abondantes qu'elles soient, n'ont aucune influence sur le volume de la bile éliminée par le foie, mais que leur emploi est légitime pour faciliter l'élimination rénale des poisons toxi-infectieux et des déchets azotés qui se sont accumulés dans l'organisme.

De prime abord, il peut paraître séduisant de remédier à la pléiochromie pigmentaire en faisant appel à la polycholie hydrique et saline que provoquent les dérivés du double noyau naphtalène ; cette thérapeutique est mise volontiers en œuvre à l'étranger ; on l'a même appliquée à l'ictère remarquablement bénin que constitue la cholémie du nouveau-né.

Nous ne saurions en parler sans réserve : le surmenage hépatique est indéniable chez ces sujets qui présentent une polycholie pigmentaire et les cas d'ictère grave provoqués par l'atophan ne sont pas exceptionnels dans la littérature médicale. Tout en assurant la diurèse, le thérapeute devra surveiller attentivement les fonctions intestinales chez ces malades dont l'émonctoire hépatique est soumis à des assauts massifs de matériaux pigmentaires et se trouve, de ce fait, profondément perturbé.

Je termine sur ces considérations, voulant surtout vous enseigner par elles qu'en clinique l'orientation d'un traitement doit avoir pour directives essentielles les données de la physiologie : c'est à ce titre que les polycholies méritent de conserver leur place en pathologie hépatique aussi bien qu'en pathologie générale.

QUELQUES REMARQUES SUR LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DES ICTÈRES CHRONIQUES PAR RÉTENTION

PAR

Paul BANZET
Chef de Clinique chirurgicale à l'Hôtel-Dieu.

« Le traitement des ictères chroniques par rétention relève presque exclusivement du domaine de la chirurgie. »

Cette affirmation n'étonnera, je pense, personne ; elle n'est pas nouvelle et je n'ai pas l'espoir de dire, dans ce court article, autre chose que du déjà connu. Cependant, dans les problèmes thérapeutiques que posent au médecin et au chirurgien les ictères chroniques par rétention, il y a quelques données capitales que je veux essayer de souligner aujourd'hui.

Envisageons, pour commencer, le cas du calcul du cholédoque. L'indication thérapeutique chirurgicale y est logique, évidente. Il existe certainement des cas de guérison spontanée par migration du calcul dans l'intestin, mais il est dangereux, je dirais presque criminel, d'espérer et d'attendre cette terminaison heureuse. Ce serait vouloir assister à l'éclosion des complications mécaniques ou infectieuses ; ce serait chercher, comme à plaisir, à troubler le fonctionnement de la cellule hépatique, à mettre le malade en état de moindre résistance vis-à-vis du choc opératoire. Plus on attend, plus le pronostic devient sombre.

Il faut opérer les malades atteints d'un calcul du cholédoque, et il faut les opérer vite. On a voulu fixer de façon précise le délai à respecter entre le moment du diagnostic et celui de la décision opératoire : certains disent dix jours, d'autres vont jusqu'à six semaines. Les uns et les autres sont dans l'erreur.

Il importe de faire le diagnostic exact ; c'est en général relativement facile, grâce à l'histoire de la maladie, aux commémoratifs, à la radiographie, aux examens de laboratoire. Et, dès que ce diagnostic est posé, l'heure chirurgicale a sonné.

Cette notion de rapidité dans la décision opératoire est le point capital qu'il faut garder présent à l'esprit.

Si nous envisageons maintenant une autre cause, elle aussi fréquente, d'ictère chronique par rétention : le cancer du pancréas, l'indication opératoire n'est pas moins formelle. Et cela pour plusieurs raisons.

En premier lieu, le diagnostic d'un cancer du pancréas peut-il être établi avec une certitude mathématique? Certainement non. Une pancréatite chronique peut simuler un cancer, même ventre ouvert et pièce en mains (or c'est là une affection parfaitement curable) ; un cancer de l'ampoule de Vater, cliniquement analogue à un cancer du pancréas, peut, au début de son évolution tout au moins, constituer une lésion parfaitement opérable. Un calcul du cholédoque, enfin, peut donner le change et faire croire à un cancer du pancréas. J'ai souvenir d'une malade que j'ai vu opérer au cours de mon internat : cette pauvre femme était, depuis des mois, dans un service de médecine avec le diagnostic de cancer de la tête du pancréas. Devant la persistance d'un état général qui causait la stupéfaction de tous, on décide d'opérer. Malgré son énorme vésicule, cette malade avait un calcul du cholédoque dont elle a parfaitement guéri.

L'existence de ces erreurs possibles suffirait pour affirmer la nécessité d'opérer les ictères chroniques par rétention, même quand ils paraissent liés, de la façon la plus indiscutable, à un cancer du pancréas.

Mais ce n'est pas tout : la chirurgie n'est pas tout à fait impuissante devant un cancer du pancréas. Dans l'état actuel des choses il n'est pas possible de guérir, mais on peut grandement soulager. Les anastomoses biliaires dérivant la bile directement dans le tube digestif procurent aux malades une grande amélioration : l'ictère, le prurit disparaissent, les urines redeviennent normales, les selles se recolorent, l'asthénie diminue, l'appétit redevient bon, le malade engraisse ; il a, temporairement, l'illusion de la guérison et la survie peut être assez prolongée (un an, dix-huit mois et même davantage).

On a beaucoup discuté sur les divers procédés d'anastomoses à employer : certains chirurgiens sont partisans convaincus de la cholécysto-duodénostomie. Ils reprochent à la cholécysto-gastrostomie, à laquelle s'est ralliée la majorité des chirurgiens, la possibilité de reflux de chyme gastrique dans la vésicule. Cet inconvénient ne semble pas, en prenant certaines précautions, aussi fréquent que d'aucuns l'ont affirmé.

L'anastomose entre la vésicule biliaire et l'estomac est une opération facile. La vésicule distendue, une fois ponctionnée et vidée de son contenu, se laisse facilement attirer au contact de la face antérieure de l'antre pylorique, lieu

d'élection pour l'anastomose. L'incision verticale de l'estomac conserve intactes les fibres musculaires circulaires, si puissantes, et leur permettra de jouer un peu le rôle d'un sphincter, qui empêchera le reflux du contenu gastrique dans la vésicule.

La bouche anastomotique n'a pas besoin d'être large ; à l'exemple de notre maître, M. le professeur Cunéo, nous la pratiquons sur un fragment de sonde de Nélaton, et le drainage de la bile par ce petit pertuis est très suffisant.

L'opération est parfaitement réalisable *à l'anesthésie locale, qui trouve là une indication à peu près formelle.* Elle est très suffisante pour permettre une laparotomie médiane, étendue au-dessous de l'ombilic, qui donne sur la région un jour parfait. Le temps d'exploration est le seul qui soit douloureux ; celui d'anastomose ne l'est absolument pas.

Le choc opératoire est pratiquement nul, et la rapidité de l'amélioration dans les jours qui suivent l'intervention est tout à fait remarquable : dès le lendemain, les signes d'obstruction biliaire commencent à régresser.

Nous avons eu l'occasion d'opérer, ces derniers temps, deux malades atteints de cancers de la tête du pancréas, qui nous avaient été confiés par M. le professeur Carnot. L'un, homme âgé de soixante-douze ans, présentait un ictère datant de six semaines avec grosse vésicule et cachexie déjà avancée. Dans le passé de ce malade on notait une poussée assez récente d'ictère qui avait complètement disparu : le malade, en apparence guéri, avait engraissé de 10 kilogrammes ; puis l'ictère s'était reproduit avec défaillance rapide de l'état général. La notion de cette rémission, jointe au fait que le tubage duodénal avait ramené du sang, avait fait penser au diagnostic possible de cancer de l'ampoule de Vater.

A l'intervention, j'ai trouvé un cancer de la tête du pancréas avec noyau métastatique dans le foie ; la vésicule était énorme et le cholédoque, prodigieusement dilaté, avait le diamètre d'un gros intestin. La ponction de la vésicule et du cholédoque ramène de la bile absolument blanche, eau de roche.

Je pratique une anastomose cholécysto-gastrique et je termine l'opération en introduisant dans la vésicule, par une petite incision, une sonde de Pezzer, que je fixe à la paroi, dans le but de contrôler le fonctionnement de l'anastomose.

Le lendemain matin, on débouche la sonde et il s'écoule une grande quantité de bile absolument noire. Jour après jour, la quantité de bile retirée, le matin, de la vésicule va en diminuant. Parallèlement les selles se recolorent, les urines s'éclaircissent et l'ictère disparaît. A aucun moment, on ne constate un reflux de chyme gastrique dans la vésicule. La sonde est enlevée au bout d'une dizaine de jours et l'orifice se ferme très rapidement.

L'autre malade, âgée de soixante-neuf ans, présentait, elle aussi, cliniquement, un cancer de la tête du pancréas : ictère chronique par rétention, très foncé, datant d'un mois ; grosse vésicule ; masse dure et irrégulière palpable dans la région épigastrique et faisant penser à une métastase hépatique ; bon état général.

L'intervention montre que le diagnostic était exact : la tumeur pancréatique, très volumineuse, faisait saillie au-dessus de la petite courbure de l'estomac et c'était elle qui, perçue par la palpation, avait fait penser au noyau secondaire du foie.

La bile contenue dans la vésicule était d'un vert foncé tirant sur le noir.

Anastomose cholécysto-gastrique.

Comme dans le premier cas, les suites sont éminemment favorables. Dès le lendemain de l'opération, la malade constate, avec joie, que son prurit a disparu ; au troisième jour, les urines sont à peu près normales et les selles recolorées.

Chez ces deux malades, le choc opératoire a été, nous le répétons, absolument nul, et nous sommes convaincus que l'emploi de l'anesthésie locale est pour beaucoup dans l'excellence de ces résultats. Ils illustrent l'assertion que nous avons rappelée au début de cet article, à savoir que la thérapeutique des ictères chroniques par rétention relève du domaine de la chirurgie.

Il faut opérer précocement les calculs du cholédoque pour éviter les complications postopératoires et avoir des résultats d'une parfaite qualité.

Il faut opérer les cancers du pancréas ou des voies biliaires pour vérifier un diagnostic qui n'est jamais absolument certain et pour procurer aux malades le bénéfice, très appréciable, qu'entraîne une dérivation de la bile dans le tube digestif.

Il faut faire usage de l'anesthésie locale, dont l'emploi rend infiniment moins grave le pronostic immédiat des opérations chez les ictériques.

TECHNIQUE NOUVELLE POUR L'ÉTUDE DU RELIEF DES VOIES BILIAIRES SUR LE VIVANT

PAR

le Dr DIOCLÈS
Chef du laboratoire de radiologie à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

L'étude des voies biliaires après cholécystostomie a déjà fait l'objet de nombreuses communications. Les injections de lipiodol dans les voies biliaires sont entrées, on peut le dire, dans la pratique courante, elles sont très peu douloureuses et inoffensives pour



Fig. 1.

le malade et extrêmement simples en ce qui concerne l'injection du liquide opaque.

Toute la difficulté consiste dans la technique radiologique et dans l'interprétation des images.

C'est sur ces deux points que nous voudrions insister aujourd'hui en exposant brièvement la technique nouvelle que nous avons mise au point et que nous utilisons dans le laboratoire de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

Les avantages de cette technique se révèlent déjà dans la simplicité et la rapidité des manœuvres qui nous permettent, sans déplacer le malade, tout d'abord de suivre la progression du liquide opaque dans les voies biliaires et de prendre ensuite immédiatement, sans aucune perte de temps, comme pour l'image duodénale, à l'aide d'un bon sélecteur des clichés simples ou stéréoscopiques des voies biliaires au moment précis où les images présentent le maximum d'intérêt et méritent d'être enregistrées afin de pouvoir être étudiées dans tous leurs détails sur les plaques sensibles.

Le patient est couché en décubitus dorsal sur la table de notre appareillage de téléstéréoradiographie universel.

Grâce à l'écran fluorescent placé sous le malade et dont l'image est refléchie par un miroir, la région hépatique est rapidement et très exactement centrée sans déplacer le patient sur la table et seulement en déplaçant le dessus de table monté sur des roulements à billes extrêmement doux. L'opérateur pousse alors son injection par la sonde dans les meilleures conditions, car, d'une part, il n'est pas gêné par l'écran des appareillages ordinaires habituellement placés sur le malade, et d'autre part, le flament de l'écran donne une luminosité suffisante pour le guider dans ses manœuvres au cours de l'injection.

Lorsque le liquide opaque, dont la progression est constamment suivie par le radiologiste, emplit entièrement les voies biliaires, les clichés sont pris instantanément en un fragment de seconde, grâce à notre appareillage automatique où toutes les commandes sont réalisées électriquement par simple pression sur un bouton.

Cette technique présente les très grands avantages: 1° d'éviter les déplacements du malade ; 2° d'être extrêmement commode pour l'opérateur ; 3° très pratique et très simple pour le radiologiste.

On peut obtenir ainsi la totalité des voies biliaires dans les meilleures conditions techniques et au meilleur moment d'emplissage. Le contrôle radioscopique constant permet d'ailleurs d'éviter l'injection d'une quantité de liquide inutile et dangereuse.

Dans le cliché que nous publions ci-contre, nous avons même obtenu le canal de Wirsung et l'anastomose de Santorini.

Nous regrettons de ne pouvoir publier ici le couple stéréoscopique qui, en dissociant les plans, rend l'image infiniment plus claire et plus lisible.

Nous estimons pour notre part que, dans tous les cas où l'image radiographique est difficile ou délicate à interpréter, la reconstitution des différents plans anatomiques et la vision en relief des rapports réciproques des organes et des différents canaux est très souvent indispensable si l'on veut donner une interprétation correcte et indiscutable et baser le diagnostic sur des documents ayant quelque valeur.

LES FONCTIONS DE L'ÉPITHÉLIUM BILIAIRE

PAR

J. DUMONT

Chef de laboratoire à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

Les voies biliaires ont été considérées jusqu'ici comme de simples conduits du drainage, assurant le déversement de la bile dans l'intestin. Toutes les recherches, toutes les hypothèses qui ont été accumulées dans les dernières années sur le mécanisme des ictères en négligent complètement l'étude ou les fonctions, et rapportent toute la pathogénie des symptômes observés à l'altération de la cellule hépatique.

Il n'est pas de doute qu'une semblable opinion ne soit trop exclusive : les cellules biliaires présentent des caractères histologiques très particuliers qui les rapprochent fonctionnellement des éléments intestinaux dont elles dérivent ; elles sont entourées d'un très riche réseau vasculaire et lymphatique qui, au niveau de la vésicule, atteint presque l'importance de celui des villosités ; le liquide biliaire, enfin, par ses caractères physico-chimiques spéciaux, se prête facilement aux échanges avec le milieu intérieur.

On groupe ainsi un faisceau d'arguments qui permet de supposer aux canaux biliaires des fonctions bien plus importantes que celles qu'on leur a attribuées et qui les rapprochent physiologiquement du tube urinifère.

* * *

Pour les étudier, on a utilisé une série de techniques dont la valeur est bien inégale. La méthode histologique a donné des résultats très précis, mais dont l'interprétation prête souvent à l'équivoque. Elle a permis cependant d'étudier les fonctions lipoïdique et muqueuse. Mieux que tout autre procédé, elle facilite l'observation des substances insolubles injectées dans la vésicule et leur résorption. Il faut reconnaître toutefois que l'étude microscopique fine de la cellule biliaire est beaucoup moins connue que celle de la cellule hépatique à l'état normal ou pathologique.

Un second procédé consiste à exclure la vésicule biliaire et à recueillir ses produits de sécrétion au moyen de ponctions ou d'une cholécystostomie. Il n'a été que très rarement pratiqué, et les notions que nous possédons sur la sécrétion des voies biliaires sont tirées avant tout de l'étude des hydrocholécystes spontanés.

De multiples expérimentations ont comparé enfin la bile contenue dans la vésicule à celle que drainent les canaux hépatiques. Ce procédé, qui ne peut durer que quelques heures, a permis cependant de fixer quelques particularités des fonctions du cholécyste (1).

Remarquons enfin qu'on ne peut, au niveau des voies biliaires, utiliser les procédés d'examen comparé des sangs artériel et veineux. Une semblable expérimentation, outre qu'elle nécessite un animal de forte taille, exige des délabrements trop importants et néglige complètement la circulation lymphatique dont l'importance est ici considérable.

Il en est de même des procédés de perfusion. Excellents pour l'étude des fonctions musculaires, ils entraînent de telles lésions de la muqueuse qu'on peut douter de la valeur des conclusions qu'ils comportent au point de vue sécrétoire.

* * *

Tout comme la cellule intestinale, la cellule biliaire absorbe et excrète, ces deux fonctions subissant à tous moments des variations en rapport avec la composition qualitative de la bile ou sa pression. Bird et Spong, qui ont eu l'occasion d'observer chez l'homme une fistule vésiculaire avec obstruction du cystique, recueillent par vingt-quatre heures près de 20 centimètres cubes d'une liquide visqueux, incolore, alcalin, contenant de la mucine, de l'albumine et de la cholestérine (2).

La fonction d'*absorption hydrique* est la plus évidente : la bile vésiculaire est plus pigmentaire, plus visqueuse que celle qui s'écoule des canaux hépatiques ou du cholédoque dans l'intervalle des contractions du cholécyste : la déshydratation du liquide biliaire est l'une des fonctions majeures de l'activité épithéliale et, d'après Hohlweg, elle serait telle que 40 centimètres cubes de bile vésiculaire représentent 240 à 400 centimètres cubes de bile hépatique. Rouss et Mac Master, qui recueillent séparément les biles hépatique et vésiculaire du chien, admettent que la teneur en pigments de la vésicule est dix fois plus forte que celle du liquide sécrété par le foie (3). Ces

(1) Nous ne tiendrons pas compte ici des résultats fournis par le tubage duodénal, d'un intérêt majeur en pathologie, mais très contestables en physiologie par suite de leur complexité.

(2) BIRD et SPONG, *Journal of Physiology*, t. VIII, p. 378, 1887.

(3) H. HOHLWEG, *Deutsch. Arch. f. klin. Medizin*, Bd. CVIII, p. 255, 1902. — ROUSS et MAC MASTER, The concentring activity of the gallbladder (*Journal of Exp. Medicin*, t. XXXIV, 47, 1921).

chiffres n'ont d'ailleurs qu'une valeur très relative, car ils ne tiennent pas compte de la résorption pigmentaire.

Expérimentalement, si on lie le cystique après avoir vidé, ou non, le cholécyste, on constate, à l'exemple d'Aschoff, de Mocquot (1), de Pétrescu, de Ioïda, que la bile se décolore progressivement, qu'elle devient muqueuse ; puis l'organe se rétracte. Par contre, à l'état pathologique, si une inflammation quelconque expérimentale ou spontanée a modifié les parois biliaires, on observe un phénomène inverse : un hydrocholécyste se forme dont le volume peut devenir considérable et atteindre près d'un litre. Habituellement, il a pour point de départ un enclavement du calcul dans le bassinet; mais il peut être déterminé par une compression du cystique, son atrésie inflammatoire ou néoplasique.

Cette bile blanche, légèrement opalescente, est sécrétée par l'épithélium biliaire, plus ou moins atrophié, et son étude analytique a été précisée dans ces dernières années grâce aux recherches de Gosset, Lœwy et Mestrezat (2), de Daniel et Babès (3), de Pétrescu (4).

Ce liquide est une solution saline contenant un peu d'albumine et une quantité variable de mucus en rapport avec l'ancienneté de la lésion, l'inflammation de la paroi, l'intégrité plus ou moins grande de l'épithélium. **L'hydrocholécyste** est le fait de lésions scléreuses avec dégénérescence cubique de l'épithélium et disparition des glandes. Le **mucocholécyste** se produit lorsque dans la muqueuse hyperplasiée l'infiltration lymphocytaire est importante.

A en juger par ces observations cliniques et expérimentales, le métabolisme hydrique se présente donc sous des modalités variables selon l'état anatomique. A l'état normal, en présence d'une certaine pression, maintenue par le tonus et l'élasticité des parois, au contact du liquide biliaire, il y a résorption : au cours des lésions inflammatoires, il y a excrétion à prédominance séreuse ou muqueuse.

***

Le liquide exsudé dans l'hydrocholécyste est toujours incolore ; il ne contient ni pigments, ni acides biliaires, que la vésicule soit exclue naturellement ou expérimentalement : elle n'en excrète point ; elle les absorbe. Mais, à part ce fait, il faut reconnaître que la fonction de *résorption pigmentaire* est difficile à mettre en évidence.

Pour les raisons indiquées plus haut, c'est seulement par l'étude directe de l'épithélium qu'on peut espérer en préciser le mécanisme et l'importance, et nous manquons d'une technique qui permette de fixer et d'insolubiliser sur place les éléments caractéristiques de la sécrétion hépatique. Lorsqu'on coagule les parois de la vésicule d'un animal sain, au moyen du sublimé acétique ou du liquide de Bouin, on remarque que le mucus se teinte instantanément en vert ; puis tout l'épithélium se colore progressivement au fur et à mesure de la pénétration du réactif en profondeur. On admet que cette résorption s'effectue principalement par les voies lymphatiques, mais elle joue un rôle certain dans l'équilibre cholémique du sérum sanguin.

Remarquons que la constatation d'une bile blanche, au milieu de voies biliaires libres, n'implique aucunement la conclusion qu'elle est sécrétée ainsi par la cellule hépatique plus ou moins profondément lésée. On peut parfaitement admettre que sa moindre teneur en pigments biliaires, jointe à une modification de sa composition physico-chimique et à une diminution de sa quantité, suffit à la décolorer au cours de son trajet biliaire intra-hépatique.

Comme la cellule intestinale, la cellule biliaire est douée de *propriétés réductrices* : la présence d'urobiline dans la vésicule n'implique aucunement sa sécrétion hépatique. Ainsi que l'ont montré Gilbert et Herseher, elle se forme aux dépens des catalases de l'épithélium cylindrique. « Presque constamment la bile vésiculaire d'animaux à jeun depuis longtemps renferme de l'urobiline en quantité notable. Nous avons constaté en outre qu'en abandonnant de la bile de porc dans la vésicule durant plusieurs jours, il s'y forme beaucoup d'urobiline. Nous avons observé enfin que des extraits de la paroi vésiculaire sont capables, *in vitro*, de transformer la bilirubine en urobiline (5). »

La fonction de résorption pigmentaire reste cependant minime à côté de la déshydratation biliaire. C'est de cette dissociation fonctionnelle que résulte l'aspect spécial de la bile vésiculaire et les particularités de sa composition (6).

(1) MOCQUOT, L'état de la vésicule biliaire dans les obstructions biliaires. Thèse de Paris, 1909.

(2) GOSSET, LŒWY et MESTREZAT, Sur la nature de la bile blanche dans les cas d'hydropisie de la vésicule biliaire (*Presse médicale*, 8 juin 1921, p. 453).

(3) DANIEL et BABÈS, Étude du type muqueux de l'hydropisie de la vésicule biliaire (*Presse médicale*, 3 avril 1922, p. 377).

(4) PÉTRESCU, Contribution à l'étude de l'hydropisie de la vésicule biliaire (*Presse médicale*, 21 juin 1924, p. 539). — ABUREL et FRANKE, Contribution à l'étude de l'hydropisie vésiculaire (*Revue médico-chirurgicale de Jassy*, n° 4, 1925).

(5) GILBERT et HERSCHER, La stercobiline (*Presse médicale*, 1908, p. 545).

(6) JUSTIN-BESANÇON, Fonctions de la vésicule biliaire. Chahine, Paris, 1926, p. 22.

***

La *fonction lipoïdique*, bien mieux que les deux précédentes, est plus directement accessible ; car les colorations spécifiques des graisses et des lipoïdes permettent d'en juger avec une approximation suffisante. Les cellules épithéliales contiennent des granulations osmio-sudanophiles comparables à celles qui sont en suspension dans le mucus vésiculaire. Les unes supra-nucléaires, refoulées au pôle biliaire, sont arrondies, mais de diamètre variable. Placées dans le quart supérieur de l'élément, elles descendent parfois jusque sur les parties latérales du noyau.

D'autres, infra-nucléaires, occupent le pôle vasculaire. Elles sont formées de granulations très fines, égales et coalescentes, définies sous forme d'une ombre grisâtre qui occupe le pied de la cellule, mais restent séparées de la membrane par une mince travée transparente. Ces deux variétés de granulations peuvent coexister : habituellement, elles s'observent en des éléments différents. Fait très particulier : les cellules du même type sont groupées : en certains points, aucune cellule ne renferme de granulations ; en d'autres, elles sont garnies, sur une certaine longueur, de granulations supra-nucléaires ; en d'autres, enfin, moins fréquents, les parties osmiophiles sont au contact du tissu conjonctif.

L'épithélium présente ainsi une activité différente selon les portions de la muqueuse considérée, intéressant aussi bien les villosités que les cryptes. La fonction lipoïdique peut s'observer au niveau des glandes biliaires, mais y reste peu marquée.

Dans le chorion de la muqueuse, on observe toujours des granulations osmiophiles ; elles siègent au voisinage des capillaires ou des artérioles et sont groupées dans des cellules amiboïdes qu'on peut parfois saisir au moment de la traversée vasculaire. Les granulations libres, les flaques lipoïdiques que l'on a décrites en utilisant les coupes à congélation sont d'une observation exceptionnelle par les méthodes à l'osmium.

Nous sommes encore très mal fixés sur la nature exacte de ces granulations et leur composition. D'après Flandin, on ne trouve à l'état normal de lipoïdes biréfringents que dans les cellules hépatiques et le liquide biliaire. Les lipoïdes contenus dans l'épithélium biliaire ne seraient biréfringents que s'il y a stase ou lithiase. Ils seraient plus abondants dans le chorion de la muqueuse que dans l'épithélium lui-même (1).

D'après Grigaut, on trouve chez le chien, et d'une façon très inconstante, des granulations mono et biréfringentes. Les granulations monoréfringentes s'observent dans le foie et les canalicules biliaires ; les biréfringentes dans la vésicule, les gros canaux et le chorion de la muqueuse (2).

L'interprétation de cette figuration histologique est loin d'être évidente. Pour les uns (Naunyn), ce sont des figures d'excrétion, que les lipoïdes soient expulsés directement par la cellule, ou qu'ils soient libérés au moment de la desquamation et de la fonte cellulaire. D'après M. Grigaut, la preuve en serait qu'en réalisant artificiellement une ligature du cholédoque, elles disparaissent. On les retrouve lorsque, la suture ayant lâché, la bile reprend son libre cours.

Pour d'autres (Aschoff, Policard), il s'agit d'aspects de résorption. L'épithélium biliaire serait capable de modifier la concentration de la bile en cholestérine ou en corps voisins, de drainer vers les capillaires les lipoïdes. Ce qui rend cette interprétation très vraisemblable, c'est la possibilité d'augmenter considérablement la teneur des cellules en granulations sudanophiles lorsqu'on injecte dans la vésicule des graisses émulsionnées (Aschoff et Bacmeister).

Remarquons, d'autre part, l'absence de cholestérine dans tous les cas d'hydrocholécyste où elle a été recherchée.

Cette fonction lipoïdique est peut-être variable, d'ailleurs, selon l'espèce considérée. La fonction hépato-biliaire du chien que l'on a utilisé dans la plupart de ces expériences est loin de ressembler à celle de l'homme. Elle est peut-être différente chez une même espèce selon les moments considérés et la composition de la bile : tantôt éliminatrice, tantôt résorbante.

Quelle que soit sa direction, la fonction lipoïdique de l'épithélium biliaire est aussi intense que celle de la muqueuse intestinale, et l'on peut affirmer qu'elle joue un rôle certain dans la maturation physiologique de la bile et le déterminisme de la lithiase biliaire.

Si à l'état physiologique la résorption des lipoïdes est probable, il n'en est plus de même à l'état pathologique. Au cours de la **cholécystite lipoïdique**, qu'elle soit liée ou non à la formation des cholélithes, on observe une élimination relativement considérable de la cholestérine. Elle se fait par l'intermédiaire des cellules conjonctives sous-épithéliales qui se gorgent de

(1) Flandin, Pathogénie de la lithiase biliaire. Thèse de Paris, 1912, p. 75 et 187.

(2) Grigaut, Le cycle de la cholestérinémie Thèse de Paris, 1913, p. 128.

lipoïdes, font saillie sous l'épithélium qui prend l'aspect verruqueux ou desquament, même directement dans le liquide biliaire à la faveur d'une exulcération. Cette surcharge est telle que, dans certains cas, on peut parler de cholestéatome de la vésicule biliaire (1).

D'après M. le professeur Gosset et ses collaborateurs qui, depuis plusieurs années, se sont attachés à l'étude de la « vésicule fraise », l'excrétion de la cholestérine ne ferait aucun doute dans ces cas ; et ils rappellent à ce propos les expériences très suggestives de K. Dewey, Delrez et Cornet (2).

La vésicule biliaire semble enfin jouer un rôle dans l'équilibre lipoïdique du sérum sanguin, tout au moins à l'état pathologique, et d'après Hartmann, Petit-Dutaillis, Mestrezat, on voit disparaître l'hypercholestérinémie à la suite de l'ablation de la vésicule lithiasique (3).

***

Les voies biliaires, comme les voies digestives, sécrètent enfin du *mucus*, substance dont le rôle dans la défense cellulaire et microbienne est mal défini aujourd'hui, bien que des plus important ; le taux de cette sécrétion suffit à le prouver : on trouve de 2 à 25 grammes de mucus par litre de bile (Justin Besançon).

Le mucus biliaire, que l'on peut facilement isoler dans la bile de fistule biliaire ou le liquide de tubage duodénal, se coagule lentement sous forme d'un réticulum extrêmement fin, et entraîne avec lui soit de la cholestérine, soit du bilirubinate de chaux.

Ses origines sont mal connues. Il provient pour une part de la desquamation cellulaire, mais surtout de la sécrétion épithéliale. Certains éléments des villosités prennent l'aspect de cellules caliciformes ; les glandes de la muqueuse sont nettement mucipares. Mais leur sécrétion est différente de celle de l'estomac ou de l'intestin. On ne trouve de mucus spécifiquement coloré que dans la bile, les cellules ne sécrètent que du mucigène et la différenciation chimique ne s'y poursuit jamais entièrement.

Si le mucus a pour but d'augmenter la viscosité de la bile, il agit surtout en maintenant l'équilibre colloïdal des éléments qui y sont dissous.

(1) G. Dumont, La cholécystite lipoïdique (*Revue médico-chirurgicale des maladies du foie*, août 1927, p. 328).

(2) Gosset, Bertrand, Lœwy, La vésicule fraise (*Progrès médical*, n° 44, 30 octobre 1928, p. 1792).

(3) Petit-Dutaillis, Étude des suites éloignées de la cholécystectomie. Thèse de Paris, 1922.

Dans une série de recherches faites avec A. Bergeret et portant non seulement sur la structure des calculs biliaires, mais encore sur l'aspect histologique du mucus des cholécystites, nous avons montré que la précipitation de la cholestérine ou du bilirubinate de chaux se fait toujours sur une trame muqueuse : la floculation du mucus accompagne la précipitation des éléments dissous et la lithiase biliaire ne peut être considérée comme le simple fait d'une interaction de substances chimiquement définies. Elle est la résultante d'une précipitation colloïdale (4).

Ici, comme au niveau de l'intestin ou des voies urinaires, l'hypersécrétion du mucus, sa coagulation rapide gênent singulièrement l'élimination de la bile plus visqueuse, et elles jouent certainement un rôle important dans la stase biliaire. Elles sont marquées surtout à la période de cicatrisation des suppurations aiguës ou lors des inflammations subaiguës.

L'épithélium biliaire est donc parfaitement individualisé au point de vue histologique et fonctionnel. Dérivé de l'intestin primitif, il présente les mêmes fonctions générales : absorption ou élimination de l'eau, sécrétion du mucus. Il résorbe et modifie en partie les pigments biliaires intervient dans le métabolisme des lipoïdes et de la cholestérine. Et ces fonctions ne sont point négligeables, malgré leurs imprécisions, si l'on tient compte de la surface considérable de l'arbre biliaire.

(4) A. Bergeret et J. Dumont, Structure et formation des calculs biliaires (*Presse médicale*, 23 juillet 1930, n° 59, p. 1002) ; La prélithiase biliaire (*Presse médicale*, 17 décembre 1930, n° 101, p. 1737).

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — Corbeil. Imprimerie Crété.

REVUE GÉNÉRALE

APERÇU SUR LES VITAMINES ET LES AVITAMINOSES (1)

PAR

H. SIMONNET

Docteur ès sciences naturelles,
Agrégé des Écoles vétérinaires.

I. — Origines et position de la question.

Si l'on avait demandé, il y a vingt ans environ, à un physiologiste, quelle était la nature des besoins alimentaires d'un organisme animal, il aurait pu répondre par la phrase suivante de A. Dastre, qui résumait d'une manière parfaite nos connaissances sur la question :

« Si l'on considère l'homme et les mammifères, on sait que l'infinie variété de leurs aliments n'est qu'apparente. On peut dire qu'ils se nourrissent seulement de trois substances. C'est un fait bien remarquable que toute la complication et la multiplicité de viandes, de fruits, de graisses, de feuilles, de tissus animaux et de produits végétaux dont il est fait usage aboutissent à une simplicité et à une uniformité si grandes que toutes ces substances se ramènent à trois types seulement : d'abord les albuminoïdes, comme l'albumine ou blanc d'œuf ; puis les hydrates de carbone qui sont des variétés plus ou moins déguisées d'amidon ou de sucre ; enfin les graisses. Voilà, au point de vue chimique, abstraction faite de quelques matières minérales, les principales catégories de matières alimentaires. Voilà, avec l'oxygène amené par la respiration, *tout* ce qui pénètre dans l'économie. »

Cette manière de voir, cependant, ne correspondait pas à la réalité des faits, car, depuis bien des années déjà, il était apparu aux expérimentateurs que le problème de l'alimentation par des substances définies n'avait pas encore reçu de solution satisfaisante.

Tous ceux qui avaient tenté de nourrir des animaux pendant de longues périodes avec des régimes constitués de substances chimiquement définies s'étaient aperçus que ces sujets succombaient plus ou moins rapidement, quelle que soit la nature des constituants du régime.

Dès 1880, Bunge avait parfaitement vu de quelle nature était le problème à résoudre. « Les animaux peuvent vivre de lait seul, écrit-il dans son *Traité de chimie biologique*. Mais si l'on réunit tous les composants du lait qui, d'après les connaissances biologiques modernes, sont nécessaires à la conservation de l'organisme et qu'on veuille en nourrir les mêmes animaux, ceux-ci meurent promptement. La sucre de canne est peut-être impropre à remplacer la sucre de lait ? Ou bien les composants inorganiques du lait sont-ils unis chimiquement aux composants organiques, combinaisons qui seraient seules assimilables ? En précipitant la caséine par l'acide acétique, la petite quantité d'albumine contenue dans le lait reste en solution. Cette albumine pourrait-elle ne pas être remplacée par la caséine ? Ou bien, en dehors des graisses, des matières albuminoïdes et des hydrates de carbone, d'autres substances nécessaires au processus vital sont-elles contenues dans le lait ? Il serait utile de continuer ces recherches. »

Nous n'exposerons pas le détail chronologique des faits concernant les tentatives d'alimentation artificielle au moyen de substances chimiquement définies. Cette longue suite de recherches infructueuses aboutit à la conclusion suivante :

Les régimes artificiels définis sont incapables d'assurer la vie des animaux, mais ces régimes peuvent être rendus complets par l'adjonction d'une très faible quantité de substances de constitution chimique inconnue. Ces substances indispensables entrent dans la constitution de cette partie des aliments qui échappe encore à l'analyse chimique.

Il existe donc un *indéterminé alimentaire* qui ne représente pondéralement qu'une très faible partie d'une ration déterminée, un centième, un millième, un dix-millième, quelquefois moins, mais qui est absolument indispensable à la vie des organismes animaux.

Cet indéterminé alimentaire, dont il est aise de démontrer la nature organique, pourrait être comparé aux matières minérales prises en bloc que nous savons être également nécessaires à la vie des animaux.

L'indéterminé alimentaire renferme-t-il une ou plusieurs substances indispensables ? Nous nous trouvons devant lui dans une situation analogue à celle dans laquelle nous serions si nous ne savions pas pratiquer l'analyse chimique des matières minérales.

Et en fait, l'analyse chimique s'est montrée jusqu'à maintenant impuissante à résoudre cette question, tout au plus permet-elle de préparer des extraits plus ou moins concentrés, plus ou moins purifiés. A son aide est venue l'analyse biologique des régimes dans laquelle le réactif est constitué par un animal approprié.

L'étude systématique de très nombreux régimes, complétés ou non par des substances définies ou des extraits de nature déterminée, a conduit à cette notion extrêmement importante que certains régimes provoquaient à coup sûr des accidents caractéristiques généralement mortels chez les animaux qui les consommaient ; d'autre part, cette étude a prouvé que l'on pouvait — à coup sûr — prévenir ou guérir

(1) Pour plus de détails, consulter : L. RANDOIN et H. SIMONNET, La question des vitamines, 2 vol. (Les Presses Universitaires de France), et, des mêmes auteurs, Les vitamines, 1 vol. de la *Collection de Biologie*, chez Armand Colin, Paris.

ces accidents au moyen d'aliments naturels ou d'extraits de ces aliments.

Les accidents observés sont bien différents de ceux que provoque la sous-alimentation ou l'inanition ; en outre, ils sont caractéristiques et la relation qui existe entre leur apparition et la consommation de certains régimes d'une part, la prévention ou la guérison de ces accidents par l'introduction de certaines substances et non de certaines autres d'autre part, permet d'individualiser des troubles par carence et de prévoir l'existence de substances, encore hypothétiques, présentes dans l'indéterminé alimentaire, auxquelles on a donné le nom général de vitamines.

L'expérimentation physiologique se rejoint d'ailleurs avec une notion analogue issue de la pathologie.

On connaît depuis bien des siècles des affections graves, mortelles, dont la cause doit être rapportée, non pas à l'introduction dans l'organisme d'un produit toxique ou d'un microbe, mais bien à ce qu'une substance indispensable venue de l'extérieur, une substance d'origine alimentaire manque à cet organisme. Le scorbut, le béribéri, reconnaissent pour cause une carence alimentaire spéciale, ce sont des maladies par défaut, des maladies par carence, des avitaminoses.

En principe, la mise en évidence d'une vitamine et l'étude d'une avitaminose se font suivant le schéma expérimental suivant :

Un régime alimentaire de volume approprié à l'espèce animale considérée est préparé au moyen de certains aliments naturels ou encore au moyen d'aliments naturels convenablement traités par des procédés physiques ou chimiques pour en éliminer les vitamines. Ce régime apporte une quantité d'énergie chimique potentielle suffisante pour le poids et l'activité de l'animal, une quantité de matières protéiques appropriée à l'âge de l'animal et des matières minérales convenables en quantité et en qualité.

Un régime ainsi composé entraîne, dans un délai déterminé, et pour les représentants d'une espèce donnée, des accidents typiques et, éventuellement, la mort. Ces accidents sont définis par leurs caractères cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques... Ils constituent un tableau dont l'ensemble est caractéristique d'une avitaminose déterminée.

Cette avitaminose peut être prévenue ou guérie si l'on complète le régime par certaines substances naturelles mais non par d'autres. Nous pouvons donc dresser la liste des substances naturelles capables de s'opposer à l'évolution d'une avitaminose déterminée, c'est-à-dire contenant la vitamine correspondante. A cette appréciation simplement qualitative, nous pouvons ajouter une notion quantitative en déterminant, dans des conditions bien précises, la plus petite quantité d'une substance naturelle ou d'un extrait, capable de s'opposer au développement des accidents caractéristiques d'une avitaminose et, grâce à ce procédé de dosage bio-

TABLEAU I.
Nomenclature des vitamines.

	Désignation de la vitamine	Nom de l'avitaminose expérimentale	Caractéristiques de l'avitaminose	Affection spontanée correspondante
Vitamines hydro-solubles.	Vitamine antiscorbutique (C).	Scorbut.	Syndrome hémorragique.	Scorbut de l'adulte. Maladie de Barlow ou scorbut infantile.
	Vitamine antinevritique (B).	Polynévrite.	Troubles digestifs et névrites multiples.	Béribéri, « maladie des sucreries ».
	Vitamine d'utilisation nutritive (B).			
	Vitamine d'utilisation cellulaire (B).	Dénutrition expérimentale.	Trouble du métabolisme des substances énergétiques et spécialement, des glucides.	Anorexie, certains troubles de l'assimilation, dénutrition.
	Vitamine antipellagreuse (P).	*Black-tongue* ou stomatite ulcéreuse (?).	Troubles digestifs, troubles cutanés.	Pellagre (homme), *black-tongue* (chien), stomatite ulcéreuse (?).
Vitamines lipo-solubles.	Vitamine de croissance proprement dite (A).	Avitaminose A.	Arrêt de la croissance, xérophtalmie.	Troubles de croissance, hikan, xérophtalmie ou kératomalacie.
	Vitamine antirachitique (D).	Rachitisme.	Troubles de la calcification et de l'ossification.	Rachitisme.
	Vitamine de la reproduction (E).	Stérilité expérimentale.	Chez le mâle, arrêt de la spermatogenèse ; chez la femelle, troubles de la nutrition fœtale.	Certains troubles de la reproduction dans les deux sexes.

(D'après L. Randoin et H. Simonnet.)

logique, suivre les progrès de l'isolement de chacune des vitamines.

On peut résumer dans le tableau précédent la nomenclature actuelle des diverses vitamines, avec l'indication sommaire de la maladie que cause son absence.

Nous étudierons maintenant chacune des avitaminoses et des vitamines qui y correspondent.

Avitaminose C (Scorbut).

On pourrait caractériser étiologiquement cette maladie par carence en disant que c'est la maladie des aliments desséchés, stérilisés, des aliments morts.

Expérimentalement, elle est connue depuis les travaux de Hölst et Fröhlich qui obtinrent chez le cobaye, animal-réactif de choix, des accidents mortels par la consommation d'un régime exclusif d'avoine et de foin.

Cette affection est caractérisée par de l'amaigrissement, le hérissement des poils, la tuméfaction et la sensibilité des articulations ; la mort survient vers le trentième jour et l'autopsie montre des hémorragies sous-cutanées, intramusculaires et sous-périostées caractéristiques.

Elle ressemble donc très étroitement au scorbut spontané de l'homme, affection dont on trouve des descriptions très anciennes. Hippocrate l'a connue. La maladie qui frappa près du Rhin l'armée de Germanicus et que Pline signale sous le nom de stomacace, est probablement le scorbut. Le sire de Joinville, dans sa relation des souffrances qu'eut à endurer l'armée de saint Louis en Égypte, lors de la huitième Croisade, donne une bonne description du scorbut de l'adulte. Fait plus curieux, on retrouve parmi les innombrables causes invoquées et parmi les non moins innombrables remèdes proposés, le rôle des végétaux frais. Les écrits de Bachström, de Kramer, de Nicolas Venette (XVIIe et XVIIIe siècles) sont tout à fait probants à cet égard.

En effet, la vitamine C est répandue dans la plupart des substances végétales, elle est particulièrement abondante dans les parties vertes des feuilles, dans certains fruits, elle est rare dans les aliments d'origine animale.

Substances contenant le principe antiscorbutique, par ordre de richesse décroissante :

Citron.	Raisin.
Orange.	Banane.
Chou.	Betterave.
Tomate.	Carotte.
Huître.	Haricots verts.
Oignon.	Rhubarbe.
Laitue.	Pomme de terre.
Pissenlit.	Navet.
Rutabaga.	Pomme.
Pois frais.	Prune.
Épinards.	Jus de viande crue.
Choux-fleurs.	Lait.

Substances pauvres ou dépourvues de principe antiscorbutique :

Amidons.	Levure de bière.
Fécules.	Extrait de viande.
Graines non germées.	Œuf.
Farines.	Matières grasses.

Le principe antiscorbutique est remarquable par sa sensibilité aux agents physiques et chimiques. Dans les substances qui le contiennent naturellement ou dans les extraits, il est détruit par la chaleur, l'oxydation, surtout en milieu alcalin, et cette sensibilité est telle qu'à la température ordinaire et en milieu légèrement alcalin la vitamine C disparaît en quelques heures.

Sur la nature de la substance active, nous ne savons à peu près rien. En raison de sa fragilité, les tentatives d'extraction sont délicates, sujettes à des causes d'erreurs considérables. Il convient cependant de signaler les recherches de Zilva en Angleterre, de Bezssonoff en France, qui ont approché le problème et ont obtenu des préparations possédant un pouvoir antiscorbutique à un degré de concentration très élevé.

Avitaminose B (Polynévite, béribéri).

Ces affections pourraient être appelées maladie du riz ou, plus exactement, la maladie due à la consommation excessive d'hydrates de carbone.

Expérimentalement, depuis les recherches de Eyjkman, on sait déterminer sur les oiseaux une affection mortelle, non microbienne, par la consommation exclusive de riz poli, et on sait aussi prévenir ou guérir les troubles ainsi provoqués par un minime changement de régime, classiquement par l'introduction de l'enveloppe du grain décortiqué.

La maladie a été reproduite dans la plupart des espèces animales et les signes les plus caractéristiques de cette avitaminose sont les suivants : perte d'appétit, chute de la température centrale, diarrhée, hyperglycémie, augmentation de l'élimination du carbone urinaire, accidents nerveux divers, dégénérescence de la myéline, hypertrophie de la surrénale, atrophie du testicule.

Assez récemment, on a reconnu que cet ensemble de troubles devait être rapporté à deux syndromes : la polynévrite aviaire proprement dite dans laquelle les troubles nerveux prédominent, et une autre avitaminose caractérisée surtout par des altérations de la nutrition cellulaire.

L'avitaminose B s'apparente assez étroitement à une affection spontanée de l'homme, le béribéri, qui est connue depuis des siècles et qui sévit en Extrême-Orient, dans les régions où le riz constitue la base de l'alimentation.

Mais l'assimilation entre l'affection expérimentale et la maladie spontanée n'est pas aussi parfaite qu'on pourrait le penser à première vue. Étiologiquement, on ne peut pas affirmer que la théorie de la carence rende compte de tous les cas de béribéri. La théorie

TABLEAU II.

Résistance des substances ou des extraits renfermant les vitamines à l'action de divers agents physiques ou chimiques.

	DÉSIGNATION DES VITAMINES	ACTION DE L'OXYDATION	ACTION DE LA RÉDUCTION	ACTION DE L'HYDROLYSE ACIDE	ACTION DE L'HYDROLYSE ALCALINE	ACTION DE LA CHALEUR SÈCHE	ACTION DE LA CHALEUR HUMIDE	ACTION DES RAYONS ULTRA-VIOLETS	ADSORPTION	DIALYSE
Vitamines hydro-solubles.	Vitamine antiscorbutique (C).	Même à froid, *détruite* (1).	*Résiste.*	*Résiste.*	A froid, *détruite.*	A partir de 65°, *détruite.*	1 heure à 120°, en partie *détruite.*	Nulle (?).	Partielle.	+
	Vitamine antinévritique (B).	A partir de 50°, *détruite.*	*Résiste.*	*Résiste.*	A chaud, *détruite.*	A 130°, *détruite.*	2 heures à 120°, *détruite.*	Lentement *détruite.*	+ (rapide)	+
	Vitamine d'utilisation nutritive (B).	*Résiste.*	*Résiste.*	*Résiste.*	A chaud, *détruite.*	A 130°, *résiste* (?).	2 heures à 120°, *résiste.*	*Détruite.*	+ (lente)	+
	Vitamine d'utilisation cellulaire (B).	*Résiste.*	*Résiste.*	*Résiste.*	*Résiste* aux carbonates alcalins ; *détruite* par les alcalis.	A 130°, *résiste.*	5 heures à 120° *résiste.*	?	+ (très lente)	+
	Vitamine antipellagreuse (P).	*Résiste.*	*Résiste.*	*Résiste.*	?	A 130°, *résiste.*	2 heures à 120°, *résiste.*	?	+	+
Vitamines lipo-solubles.	Vitamine de croissance proprement dite (A).	Rapidement *détruite.*	A froid seulement, *résiste.*	*Résiste.*	*Résiste.*	8 heures à 130°, *détruite.*	3 heures à 120°, *résiste.*	*Résiste.*	—	?
	Vitamine antirachitique (D).	Lentement *détruite.*	A froid seulement, *résiste.*	*Résiste.*	*Résiste.*	8 heures à 130°, *détruite.*	?	*Détruite.*	—	?
	Vitamine de la reproduction (E).	Lentement *détruite.*	*Résiste.*	*Résiste.*	*Résiste.*	*Résiste.*	*Résiste* (?).	?	—	?

(1) Destruction très rapide en milieu alcalin, très retardée en milieu acide.

infectieuse soutenue par Bréaudat a reçu récemment une impulsion nouvelle grâce aux recherches de Noël Bernard ; ce bactériologiste a isolé un germe : *Bacillus asthenogenes*, qui paraît jouer un rôle important dans l'évolution de l'affection.

La thérapeutique n'est pas non plus favorable à une identité parfaite. Tandis que, dans le cas du scorbut, la cure de la maladie spontanée, même assez avancée, est parfaitement obtenue par les agents qui sont efficaces dans la maladie expérimentale, dans le cas du béribéri la thérapeutique est souvent inefficace. Il faut reconnaître que des troubles intercurrents ont pu se développer et compliquer le tableau clinique. Ceci est peut-être la clef de l'apparente discordance des faits, car les mesures dictées par la théorie de la carence conservent leur action favorable indéniable dans la prophylaxie du béribéri.

A la question de l'avitaminose B doivent se rattacher deux autres problèmes : celui du bios et celui de la pellagre.

Le problème du bios concerne les conditions de nutrition des microorganismes, des levures en particulier. Nous ne ferons que le mentionner, mais son importance n'échappera à personne. Certaines levures ne peuvent se multiplier sur des milieux artificiels définis ; leur développement devient possible quand on ajoute certains extraits que l'on suppose contenir une substance à allure de vitamine, le bios de Wildiers.

Le problème de la pellagre concerne l'étiologie et le traitement d'une maladie grave de l'homme, connue dans la plupart des pays, dont l'étiologie reste mystérieuse, mais qui est toujours en rapport avec la consommation du maïs. La reproduction expérimentale de certaines formes de l'affection, tant chez le chien que chez l'homme, a permis d'établir sur des données fermes une étiologie de l'affection basée sur l'absence d'une vitamine dans l'alimentation. Cette manière de voir n'explique pas toute l'étiologie de la pellagre, mais doit être prise en considération.

Ainsi divisé, le groupe des vitamines B a pris un aspect nouveau. Devenu en apparence plus compliqué, il s'est clarifié des contradictions et des difficultés d'interprétation qu'il présentait avant ces acquisitions.

Les vitamines B (vitamine antinévritique, vitamine d'utilisation cellulaire, vitamine d'utilisation nutritive, et vitamine antipellagreuse) sont répandues dans la plupart des substances végétales et animales, et il y a bien peu d'aliments qui en soient strictement dépourvus.

Les substances qui sont abondamment pourvues de l'un des principes contiennent généralement les deux autres : tels sont la levure de bière, le germe des céréales, le jaune d'œuf, la plupart des viscères, les végétaux verts.

Cependant, certaines substances pauvres en l'un de es principes contiennent l'un ou l'autre desc deux autres. Le lait est pauvre en vitamine antinévritique, il est bien plus riche en principe antipellagreux.

Mais certaines substances sont pratiquement dépourvues de toutes les vitamines B : tels sont l'amidon et la fécule, les farines purifiées, l'extrait de viande, le blanc d'œuf, les matières grasses d'origine animale ou végétale.

Les conditions de stabilité des vitamines B ont été bien étudiées. On en trouvera un aperçu dans le tableau précédent qui résume la résistance des propriétés vitaminiques à l'action de divers agents physiques ou chimiques (tableau II).

Au point de vue chimique, c'est principalement la vitamine antinévritique qui a été étudiée. Depuis les recherches fondamentales de Funk vers 1911, le problème reste ouvert, les travaux récents les plus intéressants sont ceux de Seidell qui utilise les propriétés adsorbantes de la terre à foulon, de Levene qui emploie la silice colloïdale, de Kinnersley et Peters qui se servent d'un charbon spécial (norite).

Jansen et Donath ont obtenu une substance active dont le chlorhydrate cristallisé a pour formule brute $C^6H^{10}ON^2$, ClH ; au contraire des autres substances préparées jusqu'à maintenant, il ne semble pas s'agir d'une substance inactive cristallisée, contaminée par le principe actif, il s'agirait probablement d'une base pyrimidique.

On trouvera, dans le tableau III, quelques indications sur la nature chimique des vitamines.

Vitamine lipo-soluble A de croissance ou antixérophtalmique (Troubles de croissance, sensibilité aux infections, hikan).

On pourrait caractériser cette avitaminose du nom de maladie par défaut de matières grasses.

Expérimentalement, elle est caractérisée par l'arrêt de la croissance chez les animaux jeunes (l'animal-réactif de choix est le rat), par une diminution très marquée de la résistance aux infections; l'animal présente bientôt des troubles de la nutrition de la cornée, qui conduisent à la xérophtalmie, des infections de l'appareil broncho-pulmonaire et des voies urinaires.

L'affection spontanée est connue au Japon chez l'enfant sous le nom de *hikan* et des cas de xérophtalmie ont été décrits au Danemark et tout récemment en France. L'origine alimentaire de ces lésions est bien démontrée du fait qu'une modification appropriée du régime assure la guérison.

Cette affection, dont la pathogénie est obscure, se distingue nettement de l'inanition avec laquelle on a voulu un moment la confondre. Sans doute un certain nombre de troubles observés découlent de ce fait que la consommation du régime carencé entraîne une diminution très marquée de l'appétit. Il est bien évident qu'un animal en voie de croissance qui réduit sa consommation d'aliments au tiers ou au quart de sa consommation normale, ne peut se

TABLEAU III.

Quelques indications sur la nature chimique des vitamines.

VITAMINES ÉTUDIÉES	COMPOSITION ÉLÉMENTAIRE	PARENTÉ CHIMIQUE	DOSE MINIMA active par 100 gr. d'animal et par jour en mg.	EXPÉRIMENTATEURS
Vitamine antiscorbutique (C).	$C^{6}H^{12}O^{6}$?	Le dérivé d'oxydation serait une quinone anthracénique.	0,40	Bezssonoff, 1925.
	$CHOAzP$?	?	0,15	Zilva, 1925.
Vitamine antinévritique (B^1).	$C^{24}H^{19}O^{9}Az^{5}$?	Bases pyrimidiques.	0,50	Funk, 1914.
		?	1,00	Seidell, 1927.
	$C^{6}H^{10}Az^{2}$?	—	0,20	Jansen, 1929.
Vitamine nécessaire à la vie des levures ou bios (ou vitamine d'utilisation cellulaire?) (B^3).	$C^{5}H^{11}O^{3}Az$	Noyau hétérocyclique.	0,005 pour 1 cc. de suspension de levure.	Eddy, 1924.
Vitamine de croissance proprement dite (A).	$C^{40}H^{56}$	Carotène (?).	0,01	Collins, Moore, 1929.
Vitamine antirachitique (D).	CHO ?	Dérivé de l'ergostérol obtenu au moyen d'une irradiation ménagée de ce corps par les rayons ultra-violets.	0,001	Rosenheim et Webster, 1927.
Vitamine de la reproduction (E).	CHO ?	?	0,25	Evans et Burr, 1926.

développer convenablement. Mais il est remarquable de constater que, si on limite les ingesta d'animaux recevant un régime complet aux ingesta spontanés d'animaux du même poids recevant un régime carencé en facteur A, tandis que ceux-ci meurent rapidement, les premiers survivent indéfiniment. Dans ces conditions, on doit donc admettre l'influence spéciale de la carence du facteur A et la distinguer radicalement de l'inanition.

La vitamine A se trouve dans le beurre, dans l'huile de foie, de poumon, dans le jaune d'œuf, la crème de lait, la tomate, la carotte, la plupart des végétaux verts.

Elle manque à peu près complètement dans les substances suivantes : les fécules et les amidons, la levure de bière, l'extrait de viande, le saindoux, les huiles végétales, surtout si ces dernières ne sont pas vierges.

La vitamine A est assez sensible aux agents physiques et chimiques. Les agents oxydants la détruisent rapidement, mais elle résiste à l'hydrolyse acide ou alcaline, elle est assez stable vis-à-vis de la chaleur sèche ou humide, sous réserve qu'il n'y ait pas oxydation concomitante, elle n'est pas détruite par les rayons ultra-violets si l'on évite l'action de l'ozone.

La chimie de la vitamine A a fait récemment d'intéressants progrès. On a d'abord tenté d'isoler ce principe du foie des animaux marins, et en particulier de l'huile de foie de morue. Les difficultés techniques sont considérables et les expérimentateurs qui ont suivi cette voie ont obtenu des résultats intéressants mais non concluants.

Takahashi et ses collaborateurs extraient l'insaponifiable de l'huile de foie de morue, ils éliminent le cholestérol par cristallisation dans l'alcool méthylique froid ou par entraînement au moyen de digitonoside ; la substance active est reprise par l'éther de pétrole, puis soumise à la distillation fractionnée dans le vide. Sous la pression de 0mm,01 à 0mm,03 de mercure et à la température de 147° à 150°, il passe une substance qui, donnée à la dose de 0mg,005 à 0mg,010 par jour au rat carencé, joue le rôle de facteur A. Cette substance à laquelle les auteurs japonais ont attribué la formule $C^{26}H^{44}O^{2}$ serait un alcool non saturé. Drummond a répété ces expériences et obtient un extrait actif, mais il ne peut confirmer l'isolement d'une substance définie. Bien plus intéressants sont les résultats obtenus récemment par Moore, Collinson, qui ont cherché à extraire le facteur A des végétaux. L'extraction pratiquée à partir du chou ou de la carotte permet d'obtenir une substance cristallisée qui a tous les caractères du carotène (1) et qui est active à la dose de 0gr,001 à 0gr,010 par jour chez le rat de 100 grammes. On ne peut affirmer que le carotène représente la substance active ; il est possible que la substance active soit une contamination du carotène car, d'après certains expérimentateurs, le carotène parfaitement pur est inactif, ou bien encore il existe plusieurs

(1) Le carotène est un carbure d'hydrogène non saturé (il possède 11 doubles liaisons) de formule $C^{40}H^{56}$ entrevu par Wackenroder en 1926, bien étudié par Arnaud en 1885. Cette substance cristallisée, douée d'une belle couleur rouge, est extrêmement répandue dans le règne végétal ainsi que dans le règne animal.

carotènes dont l'un serait actif à l'exclusion des autres. Enfin, il est vraisemblable que le carotène se comporte comme une provitamine à partir de laquelle l'organisme animal fabrique la vitamine A.

Avitaminose D (Rachitisme).

Cette affection pourrait être décrite comme une maladie par déséquilibre phospho-calcique.

Du point de vue expérimental, elle est intéressante, car sa réalisation exige deux conditions : 1° un déséquilibre dans la composition minérale du régime ; 2° l'absence d'une substance *x*. L'une ou l'autre de ces conditions étant à elle seule insuffisante à provoquer le rachitisme.

Préparons les deux régimes dont la composition est donnée ci-dessous :

Farine de blé	95 (1)	95,0
Lactate de calcium	2,9	0,9
Phosphate bipotassique	»	2,0
Chlorure de sodium	2,0	2,0
Citrate ferrique	0,1	0,1
Valeur du rapport $\frac{Ca}{P}$	6,3	1,2

Faisons-les consommer par de jeunes rats dès leur sevrage. Ces animaux se développeront sensiblement de la même façon, mais les premiers deviendront rachitiques malgré la présence d'une forte proportion de chaux dans le régime, tandis que les seconds seront normaux.

Si nous étudions sommairement à divers points de vue le devenir de ces deux groupes d'animaux, nous obtiendrons des résultats qui peuvent se résumer de la façon suivante :

1° Au niveau du tube digestif :

Réaction du contenu du cæcum	*p*H	8,14	7,55
Réaction des fèces	*p*H	7,34	7,04
Résorption du phosphore	bilan	—	+
Résorption du calcium	bilan	—	+

2° Au niveau du sang :

Phosphatémie	mg. p. 100.	2,70	4,50
Calcémie	mg. p. 100.	10,56	12,72

3° Au niveau tu tissu osseux :

Cendres	gr. p. 100.	11,00	34,00
Rapport $\frac{\text{Cendres}}{\text{Extrait sec}}$	gr. p. 100.	0,50	1,50
Phosph. du tissu osseux	gr. p. 100.	4,21	6,01
Calcium du tissu osseux	gr. p. 100.	11,80	11,87
État anatomique		Ossification et calcification normales.	Lésions de rachitisme.

Le rachitisme spontané présente quelques différences avec l'affection expérimentale. On peut dire que jamais les conditions expérimentales que nous venons de préciser ne sont réalisées dans l'alimentation de l'enfant, et cependant l'affection qui est obtenue en fin de compte présente tous les caractères biochimiques et anatomiques de l'affection spontanée. Mais il y a plus, la thérapeutique qui est efficace dans la maladie expérimentale est également celle qui est efficace dans la maladie spontanée. La spécificité d'action est vraiment frappante. En effet, un très petit nombre de substances naturelles sont antirachitiques. Telles sont les huiles de poissons et, en particulier, celles qui proviennent du foie (huile de foie de morue, de requin, de haddock), et à un plus faible degré le beurre de noix de coco, le beurre de cacao ; les autres substances naturelles ne contiennent le principe antirachitique qu'à l'état de traces ou n'en contiennent pas du tout.

Mais on sait obtenir, dans des conditions déterminées, à partir d'une substance définie et inactive, l'ergostérol (ou ergostérine), un principe non défini et actif. Plus exactement, on sait communiquer à l'ergostérol par l'irradiation au moyen des rayons ultra-violets, la propriété antirachitique.

Nous ne rappellerons pas les étapes de la découverte du principe antirachitique, véritable roman scientifique qui s'est déroulé depuis 1919, époque où Mellanby démontrait la possibilité d'obtenir des lésions de rachitisme chez le chien au moyen de régimes alimentaires appropriés et où Huldschinky découvrait l'action curative des rayons ultra-violets sur le rachitisme spontané de l'enfant. Il est intéressant de rappeler que l'ergostérol a été découvert en 1889 par un chimiste français, Ch. Tanret, au cours de ses études sur les constituants de l'ergot de seigle. Ce stérol, qui avait été parfaitement identifié et décrit par Tanret, a été retrouvé par Gérard dans d'autres champignons et plus récemment dans la levure de bière.

C'est une substance cristallisée, de formule $C^{17}H^{43}O,H^{2}O$, soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, précipitable par le digitonoside, insoluble dans l'eau et les alcools dilués, doué de pouvoir rotatoire (α [D] = — 132°) et présentant trois maxima d'absorption dans l'ultra-violet (2 715 U. A., 2 820 U. A., 2 940 U. A.) (2).

Soumis à une irradiation convenable par les rayons ultra-violets, l'ergostérol se transforme en produits solubles dans les alcools faibles mais encore incristallisables et dépourvus du pouvoir d'absorption de l'ergostérol primitif. En même temps que ses propriétés physiques et chimiques se sont modifiées, la propriété antirachitique est apparue.

L'activité ainsi obtenue est considérable. Expérimentalement, chez le rat, il suffit d'un millième de milligramme d'ergostérol activé, représentant environ un dix-millionième du poids de la ration, pour obtenir la prévention ou la cure du rachitisme et chez l'enfant quelques milligrammes par jour au

(1) Un régime qui comprendrait 2,9 de phosphate bipotassique à la place de 2,9 de lactate de calcium et dans lequel le rapport $\frac{Ca}{P}$ serait de 0,03 se comporterait sensiblement de même.

(2) L'unité Angström (U. A.) vaut un dix-millionième de millimètre.

maximum sont suffisants pour obtenir la cure du rachitisme spontané.

Avitaminose E
(Troubles de la reproduction).

De nombreux travaux ont précisé les rapports que l'on peut estimer *a priori* être fort étroits entre l'alimentation et la reproduction. Ceux de Evans tendent à individualiser un principe participant de la nature des vitamines, lequel intervient d'une manière très précise dans les phénomènes de reproduction.

L'étude expérimentale de ces processus a été à peu près uniquement poursuivie chez le rat. Dans des conditions d'alimentation bien déterminées, ne mettant en cause aucune des vitamines connues, on peut provoquer des troubles très particuliers, distincts de ceux qui suivent la sous-alimentation par exemple.

C'est ainsi que, chez le mâle, les spermatozoïdes perdent leur mobilité, plus tard ils s'agglutinent entre eux, entraînant les cellules de Sertoli. Les têtes des spermatozoïdes sont encore apparentes dans certains cas, mais bientôt elles disparaissent et les queues des spermatozoïdes, associées en paquets de filaments parallèles, simulent un spermatozoïde géant.

Chez la femelle, au contraire, la glande sexuelle n'est pas frappée, l'ovulation est normale, l'accouplement avec un mâle normal est possible, la fécondation de l'ovule s'effectue convenablement. L'œuf se fixe sur la muqueuse utérine et les premiers stades de son évolution sont normaux. Mais, vers le huitième jour, le développement de l'œuf se ralentit et les formations mésodermiques, en particulier les îlots sanguins, sont rares ; le fœtus meurt vers le treizième jour et sa résorption progressive est complète vers le dix-huitième ou dix-neuvième jour.

La vitamine E est assez répandue dans les substances naturelles. Le muscle est plus riche que les viscères ; les feuilles vertes (luzerne, laitue) sont particulièrement bien pourvues de vitamine E, les graines possèdent en général une grande activité, les huiles végétales sont toutes plus ou moins actives.

La vitamine E se concentre assez facilement dans la fraction insaponifiable des matières grasses, et sa stabilité vis-à-vis des agents physiques et chimiques est assez grande. On peut obtenir, par un traitement analogue à celui qui permet d'isoler le facteur A, un produit actif à la dose moyenne de 5 à 10 milligrammes.

II. — Signification de la question des vitamines.

Nous donnerons tout d'abord une définition des vitamines, définition évidemment provisoire sur certains de ses points, mais qui reste utile tant que nous ne connaîtrons pas la nature de ces substances.

Les vitamines sont des substances encore indéterminées chimiquement et physiquement, dont l'organisme animal est incapable de faire la synthèse et qui possèdent les propriétés reconnues dans certaines fractions de l'indéterminé alimentaire, fractions qui, à des doses minimes, de l'ordre du millième du poids de la ration quotidienne, sont indispensables à l'accomplissement des phénomènes vitaux pendant l'état adulte ou au cours du développement de l'organisme et dont l'absence détermine des troubles caractéristiques de la nutrition.

Esquissons maintenant l'importance de l'introduction de la notion des vitamines dans le problème théorique et pratique concernant la nutrition.

1° **Signification théorique.** — La notion de l'existence de substances indispensables contenues dans l'indéterminé alimentaire apporte une solution, au moins provisoire, au problème de la détermination des besoins nutritifs exacts des organismes animaux. Nous savons maintenant qu'il est possible d'entretenir ces organismes pendant plusieurs générations, au moyen de régimes alimentaires composés de deux parties : 1° une partie pondéralement la plus importante, dont la nature chimique est entièrement connue, apportant l'énergie chimique potentielle sous une forme appropriée, les acides aminés et les matières minérales nécessaires ; 2° une partie pondéralement minime, de nature chimique indéterminée, mais qui n'en est pas moins indispensable.

Il devient donc possible d'étudier avec la plus grande sécurité tous les problèmes qui peuvent être posés par l'étude de substances définies, si l'on satisfait aux besoins des vitamines. Cette précaution est évidemment superflue quand il s'agit d'expériences de courte durée ; elle ne l'est plus quand les expériences sont de longue durée, par exemple dans les recherches sur les besoins d'acides aminés, de matières minérales, sur le besoin minimum de matières grasses ou de matières hydrocarbonées.

D'autre part, toute une série de problèmes d'ordre chimique sont posés concernant la recherche de la nature des substances actives contenues dans l'indéterminé alimentaire. Ces recherches sont évidemment facilitées par la connaissance que nous avons des réactions de l'organisme des animaux aux divers régimes carencés.

Une autre série de problèmes d'ordre physiopathologique découle de la connaissance des vitamines. Ce sont les problèmes qui concernent le rôle des vitamines dans l'organisme. L'absence de vitamine A entraîne des troubles qui sont caractérisés par une diminution de la résistance à l'infection. On s'est demandé si une augmentation du taux du facteur A dans l'organisme renforcerait la résistance à l'infection. Les quelques résultats obtenus dans cette direction sont encourageants et permettent d'aborder un aspect assez nouveau du problème de l'immunité.

En l'absence de vitamine B, on peut déceler une

série de troubles qui se rapportent à un métabolisme défectueux des hydrates de carbone, tandis que les matières grasses continuent à être utilisées à peu près normalement. Les hydrates de carbone et les graisses ne peuvent être considérés comme remplaçables, les uns par les autres, en tenant compte de leur valeur calorifique ou glucoformatrice, que si le régime contient la vitamine B ; il n'en est plus de même quand le régime ne contient pas de facteur B. La loi de l'isodynamie (ou l'isoglycosie), vraie dans un régime complet, devient inapplicable en régime carencé.

Le fonctionnement du tube digestif est troublé dans la carence de facteur B. Cette vitamine représenterait donc un facteur nécessaire au maintien de l'intégrité fonctionnelle et anatomique de l'appareil digestif.

Le principe antirachitique intervient dans la dynamique du calcium. Comment? Par le jeu de quel mécanisme? Nous l'ignorons. Mais nous ne pouvons pas négliger un agent qui se montre un si puissant modificateur des états rachitigènes. Bien plus, le principe antirachitique, administré à haute dose, se présente comme un mobilisateur de calcium vraiment remarquable et expérimentalement redoutable.

C'est ainsi qu'en soumettant des animaux à des doses d'ergostérol irradié représentant 1 000 à 10 000 fois la dose thérapeutique, on obtient une migration du calcium du tissu osseux, une hypercalcémie notable et une calcification du système artériel qui peut atteindre un degré remarquable.

Ces processus de calcification, quand ils sont intenses, sont causes de troubles graves. Ils atteignent en effet les artérioles de certains organes, le rein, l'estomac. Mais, fait remarquable, la calcification ainsi provoquée paraît toucher aussi des processus pathologiques, et certains expérimentateurs tentent actuellement d'obtenir la calcification des lésions tuberculeuses expérimentales par ce moyen.

On voit donc tout l'intérêt que présente la question des vitamines au point de vue de la physiologie de la nutrition, au point de vue de la chimie alimentaire et aussi au point de vue de la physiologie pathologique. Quittant le domaine de la théorie, examinons son intérêt pratique.

2° Signification médicale et hygiénique. — Elle n'est pas moins intéressante.

On peut affirmer que tous les organismes animaux ont besoin de vitamines, sans doute à des degrés divers, soit du fait de l'espèce, soit du fait de circonstances particulières dans lesquelles ils se trouvent.

Il est certain que l'homme est une des espèces les plus sensibles au manque de vitamines. Le porc vient ensuite, les animaux de laboratoire ont des exigences généralement élevées ainsi que les volailles. Par contre, les herbivores sont généralement résistants et, à ce point de vue, les ruminants sont remarquables, puisqu'il semble acquis que, grâce à la flore microbienne et à la faune qui pullulent dans le rumen, les bovins, par exemple, supportent des régimes très pauvres en facteur B.

Dans certaines circonstances on constate un accroissement notable du besoin de vitamines, c'est le cas de la croissance, de la gestation, de l'allaitement. Il est impossible, à l'heure actuelle, de chiffrer cette demande de vitamines, mais elle est abondamment démontrée soit par l'expérience, soit par l'observation. En tout cas, l'organisme animal ne fait que de minimes réserves de vitamines ; il en a donc un constant besoin dans l'alimentation quotidienne, comme il a besoin d'aliments azotés par exemple.

Des carences peuvent-elles être réalisées spontanément?

Des carences aiguës du genre de celles que l'on observe spontanément sont évidemment peu à craindre ; il faut un concours de circonstances très spéciales pour qu'elles soient réalisées (famine, siège, voyage au long cours...). Par contre, des carences ménagées ou multiples sont possibles. Nous savons qu'il existe des aliments pauvres en vitamines ou même entièrement dépourvus de vitamines. Nous savons aussi que certains aliments contiennent des quantités variables de vitamines, c'est le cas du lait.

Si les aliments subissent des préparations culinaires, une diminution importante de la teneur en vitamines peut se faire sentir. C'est le cas des aliments stérilisés, desséchés, des aliments soumis à une cuisson un peu prolongée, des aliments manipulés, des farines, des graines décortiquées, des aliments mal récoltés, ayant subi une exposition trop prolongée au soleil ou à la pluie.

Des carences légères peuvent donc se trouver réalisées dans l'alimentation de l'homme ; ces sortes de carences peuvent être aggravées du fait de la monotonie du régime, des difficultés d'approvisionnement et encore des circonstances spéciales qui peuvent être provoquées par des prescriptions diététiques.

De quelle nature vont être les carences observées?

Dans la plupart des cas ce ne seront évidemment pas des manifestations aiguës, franches, caractéristiques, univoques, mais bien des symptômes frustes, appartenant à plusieurs avitaminoses, compliquées de troubles secondaires. Dans le cas d'une carence en facteur A, on pourra relever une diminution de la résistance à l'infection, la tendance à la lithiase vésicale. S'il s'agit du facteur B, on notera des troubles digestifs, des ulcères gastro-intestinaux. Dans le cas du facteur C, on sera en présence de la gamme des états préscorbutiques sur lesquels les cliniciens de l'enfant ont si justement attiré l'attention, ainsi que des troubles de l'évolution dentaire.

Mais, inversement, on pourra relever des troubles gastro-intestinaux dans lesquels la carence d'une ou de plusieurs vitamines pourra jouer un rôle

partiel, primitif parfois, secondaire souvent en ce sens que c'est une restriction alimentaire imposée par l'état du tube digestif qui entraînera une carence dont les conséquences viendront s'ajouter à la maladie primitive.

On pourra observer des troubles de l'ossification et de la dynamique du calcium dans lesquels la carence ne jouera que secondairement.

On pourra enfin déceler la participation d'une ou de plusieurs avitaminoses dans l'évolution de certains accidents de la gestation.

Quelles sont les possibilités thérapeutiques actuelles?

Il est d'abord aisé de combattre la plupart des carences par l'emploi d'aliments convenablement choisis; la liste des aliments riches en telle ou telle vitamine est assez longue pour qu'on puisse toujours trouver une substance facile à obtenir à bon compte

Ce n'est que dans des cas spéciaux où l'on voudra obtenir une action massive que l'on s'adressera aux extraits concentrés. Cependant, dans l'état actuel, deux possibilités intéressantes sont à notre disposition : d'abord l'emploi de hautes doses de facteur A comme modificateur des processus d'immunité; ensuite, et sous toutes réserves d'une observation minutieuse et attentive, l'emploi de la vitamine D comme modificateur de la dynamique du calcium.

Conclusion. — Ce rapide exposé nous permet d'affirmer que la question des vitamines offre une réelle importance, tant par son intérêt pour l'étude du problème de la nutrition que par ses applications hygiéniques et thérapeutiques.

Cette question nous offre un exemple saisissant de l'évolution et du devenir d'un problème posé par l'observation médicale. En effet, connu depuis des siècles, il est passé dans le domaine de la biologie, la physiologie s'en est emparée et l'a analysé sous plusieurs de ses aspects, il est ensuite entré dans les préoccupations du chimiste. Ainsi retourné sous toutes ses faces, le problème a subi une série d'analyses dont le cycle n'est d'ailleurs pas encore achevé, mais les acquisitions qui ont été faites au courant de ces pérégrinations retournent, déjà, par une voie inverse, vers la biologie et la médecine.

Ainsi, nous sommes en présence d'un nouvel et saisissant exemple de l'intrication qui rend les diverses disciplines scientifiques dépendantes et solidaires les unes des autres, et, malgré les imperfections, les obscurités dont l'étude des vitamines est encore chargée, nous devons être heureux de constater que, non seulement des maladies de la plus haute gravité peuvent être écartées définitivement par de simples mesures d'hygiène préventive, mais encore que la thérapeutique a, grâce à cette étude, réalisé d'importantes acquisitions.

LE BROMURE D'ACÉTYLCHOLINE CONTRE LES SUEURS DES TUBERCULEUX

PAR

le Pr Maurice PERRIN et Mlle Marcelle KUNTZ

Professeur de thérapeutique à la Faculté de Nancy. Interne des hôpitaux de Nancy.

Au point de vue physiologique, les sels d'acétylcholine, le chlorhydrate aussi bien que le bromure, se révèlent comme étant des antagonistes de l'adrénaline. Leur action est avant tout vaso-dilatatrice et hypotensive, cette action s'exerçant avec prédilection sur les artérioles périphériques. Comme l'adrénaline, les sels d'acétylcholine ne s'accumulent pas dans l'organisme. Leur élimination est très rapide, et pour cela même leur action de durée limitée. Ils ne déterminent aucun accident d'accoutumance ou d'accumulation, mais leur emploi nécessite une durée assez longue. Les doses thérapeutiques s'échelonnent entre des limites assez éloignées : de 2 à 25 centigrammes. Il est bon toutefois, avant l'emploi des doses élevées, d'étudier le sujet au point de vue rénal et artériel. Au début, il faut toujours commencer par des doses faibles et n'atteindre que progressivement les doses élevées. Il est de toute nécessité, avant de commencer le traitement, d'étudier la sécrétion urinaire, l'appareil cardiaque et la tension artérielle.

L'expérience a montré que les solutions des sels d'acétylcholine s'altèrent très rapidement, aussi est-il préférable de faire la solution extemporanément au moment de la piqûre. Il se formerait dans les solutions anciennes de la muscarine.

Chez nos malades, nous avons toujours utilisé le bromure d'acétylcholine en poudre mêlé à des doses doubles de glucose anhydre qui le stabilise. Nous avons observé que le bromure était beaucoup moins douloureux, en injections sous-cutanées, que le chlorhydrate.

Le champ thérapeutique de l'acétylcholine est immense. Son action vaso-dilatatrice est utilisée dans le traitement des spasmes artériels : spasme de l'artère centrale de la rétine, maladie de Raynaud, syndrome de claudication intermittente, crises gastriques du tabes, coliques de plomb. Son action hypotensive est surtout utilisée dans le traitement de l'hypertension pure des jeunes.

En somme, on peut dire que l'acétylcholine régularise la circulation périphérique ; de plus, elle est efficace contre les sueurs des tuberculeux, ainsi que l'ont montré le professeur Maurice Villaret et son collaborateur Roger Even (*Presse médicale*, 8 décembre 1928).

De quelle manière les injections sous-cutanées de sels d'acétylcholine tarissent-elles les sueurs excessives des phtisiques? Doit-on attribuer leur action à une vaso-dilatation et à une hypotension légère? Il semble qu'il y ait autre chose. D'après les travaux de Lapicque sur l'action de l'acétylcholine sur l'imbibition du muscle strié de la grenouille (*C. R. Société de biologie*, 31 mars 1928), il existe une relation étroite entre la faculté d'imbibition des tissus et leur chronaxie. Les agents qui allongent la chronaxie diminuent l'imbibition, et, inversement, à un raccourcissement de la chonaxie correspond une augmentation de l'imbibition. D'après les travaux de Frédérick et de Forkin, l'acétylcholine raccourcit la chronaxie. Donc elle augmente l'imbibition des muscles. Cette meilleure imbibition des muscles est peut-être cause de diminution des transpirations. Toujours est-il que l'acétylcholine agit d'une façon remarquable sur les sueurs des tuberculeux. Chacun sait que, si les transpirations qui accompagnent les grandes pyrexies des maladies infectieuses aiguës constituent un moyen de décharge toxique et sont, pour cela même, à respecter, les sueurs continuelles des bacillaires, quoiqu'elles servent également à éliminer des toxines et même des bacilles de Koch, sont à combattre activement. En effet, elles affaiblissent le malade, rendent son séjour au lit insupportable et bien souvent troublent les quelques heures de sommeil que le tuberculeux arrive à trouver au cours de la nuit.

Chez nos malades de l'hôpital-sanatorium Villemin, *nous n'avons institué le traitement acétylcholique qu'après échec du traitement habituel des transpirations*. Nous donnons au malade suivant notre habitude $0^{gr},50$ d'acide camphorique en cachets pendant un ou deux jours ; puis, s'il le faut, un gramme du même produit pendant quatre ou cinq jours ; ensuite seulement, si les sueurs se sont montrées rebelles à l'influence de l'acide camphorique, nous faisons des piqûres de bromure d'acétylcholine. Les doses utilisées étaient habituellement de 2 centigrammes, et rarement nous avons utilisé 4 centigrammes. Jamais nous n'avons dépassé cette dose. Les injections étaient pratiquées deux heures avant l'apparition présumée des transpirations. Trois piqûres de $0^{gr},02$, à trois jours d'intervalle l'une de l'autre, ont fourni en règle générale des résultats satisfaisants et assez longs. Bien souvent la première ou la deuxième piqûre suffisait à faire disparaître les transpirations (1).

Les observations que nous apportons ici ne sont pas de longue durée, parce que les tuberculeux d'hôpital-sanatorium sont trop souvent destinés à mourir rapidement ou parce que les moins gravement atteints se lassent rapidement d'un séjour à l'hôpital.

Nous avons seulement dix observations utilisables, n'ayant pas retenu celles des malades trop tôt partis ni de ceux traités par un sel d'acétylcholine sans que d'autres médications aient été essayées préalablement. Sur ces 10 malades, 3 ont obtenu une diminution légère des transpirations, et chez les 7 autres les résultats ont été remarquables. En général, trois injections de $0^{gr},02$ de bromure d'acétylcholine faisaient disparaître les transpirations, et cette disparition durait en moyenne une à deux semaines. Dans un cas elle a même duré dix-neuf jours. Malheureusement, au bout de ce laps de temps on est obligé de repratiquer une nouvelle série d'injections.

Dans un cas de gangrène pulmonaire, nous avons également obtenu une sédation complète des transpirations.

Voici le résumé des trois observations les plus typiques (2).

OBSERVATION I. — Mme Ch..., trente-six ans.

Début en mars 1928 par laryngite ; tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale avec signes cavitaires des deux sommets. Présence de bacilles de Koch dans les crachats.

Forme évoluant très rapidement. Température à grandes oscillations : 38°,8 à 39° le matin, 39°,8 à 40° le soir.

Après quelques jours d'essai avec l'acide camphorique ($0^{gr},50$ puis 1 gramme), on commence le traitement à l'acétylcholine.

19 février 1929 : *première piqûre* de $0^{gr},02$ de bromure d'acétylcholine.

20 février : transpiration de 13 h. 30 à 14 heures ; aucune transpiration la nuit suivante.

21 février : aucune transpiration.

22 février : transpiration l'après-midi.

23 février : *deuxième piqûre* de $0^{gr},02$ de bromure d'acétylcholine : transpirations légères l'après-midi ; un peu de transpiration les 24, 25 et 26 février.

27 février : *troisième piqûre* de $0^{gr},04$ d'acétylcholine à 18 heures : pas de transpiration nocturne.

28 février : aucune transpiration.

1er mars : aucune transpiration l'après-midi, mais transpirations nocturnes.

2 mars : transpirations légères l'après-midi.

Aucune transpiration du 3 au 7.

8 mars : légère reprise de la transpiration.

9 et 10 mars : transpirations.

11 mars : *quatrième piqûre* de 2 centigrammes d'acétylcholine : pas de transpiration jusqu'au 14 inclus, puis progressivement reprise des transpirations.

(1) Nous croyons devoir faire remarquer ici que le chlorhydrate de choline, fort employé depuis la communication de Jacques Carles et François Leuret (*Académie de médecine*, 18 février 1930), n'a aucune action sur les sueurs, si ce n'est très indirectement lorsque l'état des malades s'améliore.

(2) *Société de médecine de Nancy*, 14 mai 1930.

26 mars : *cinquième piqûre* de 4 centigrammes d'acétylcholine : pas de transpiration du 26 mars au 18 avril, puis reprise légère.

1[er] avril : *sixième piqûre* de bromure d'acétylcholine : les transpirations cessent malgré la cachexie progressive à laquelle la malade succombe en mai.

Il est intéressant d'observer la feuille de température de cette malade et de remarquer qu'avec ces doses très minimes d'acétylcholine il y avait, après certaines injections, des diminutions faibles mais nettes et constantes de la température par rapport à la moyenne des autres jours.

23 février : baisse de 1 degré sur la veille;

27 février : baisse de 2 degrés;

11 mars : baisse d'un demi-degré.

Peut-être l'acétylcholine joue-t-elle aussi un rôle antithermique. Il serait intéressant d'étudier ces variations avec des doses plus fortes de sels d'acétylcholine.

OBS. II. — M[lle] P..., dix-sept ans.

Tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale avec caverne du sommet gauche. Présence de bacilles de Koch dans les crachats.

Température à grandes oscillations, puis à oscillations faibles.

Insuccès de l'acide camphorique contre les sueurs nocturnes.

4 mai 1929 : *première piqûre* de 0gr,02 de bromure d'acétylcholine.

5 mai : pas de transpiration du 5 au 9 mai, date de son départ pour le sanatorium de Lay Saint-Christophe ; elle rentre à l'hôpital-sanatorium Villemin au début de juin, étant reprise de transpirations.

8 juin : *deuxième piqûre* de 0gr,02 de bromure d'acétylcholine.

9 juin : peu de transpiration.

10 juin : 40° de température, point de côté, dyspnée, apparition d'un pneumothorax partiel. Après quelques jours pénibles, les sueurs sont si peu abondantes que la malade demande à ne plus avoir d'injections sous-cutanées.

OBS. III. — M[me] Ca..., vingt-trois ans.

Pneumothorax thérapeutique gauche pour bacillose unilatérale gauche d'abord, puis finalement bilatérale, forme hémoptoïque ; présence de bacilles de Koch dans les crachats.

Température oscillant entre 37°,9 à 38°,9 le matin, 38°,5 à 39°,4 le soir.

3 mai : *première piqûre* de 0gr,02 de bromure d'acétylcholine ; les transpirations subsistent.

7 mai : *deuxième piqûre* de 0gr,02 à midi, légère transpiration l'après-midi, pas de transpirations du 8 au 27.

28 mai : *troisième piqûre* de 0gr,02.

29 mai : transpirations légères dans l'après-midi.

30 mai : *quatrième piqûre* de 0gr,02 : transpirations légères, puis le 1[er] juin diminution nette ; cessation des sueurs au début de juin ; reprise vers le 20 juin.

24 juin : *cinquième piqûre* (0gr,02).

Aucune transpiration jusqu'au milieu de juillet où de longues transpirations motivent une sixième piqûre (0gr,02) ; les transpirations se modèrent et n'incommodent plus la malade qui meurt à la fin du mois.

En résumé, nous pouvons dire que les sels d'acétylcholine, employés à petites doses contre les transpirations profuses des tuberculeux, agissent toujours en sens favorable, sans avoir aucun inconvénient, car ces faibles doses n'ont aucun effet toxique et ne diminuent pas les autres sécrétions. Elles laissent intacte la sécrétion rénale ; le volume des urines est parfois même augmenté après le tarissement des sueurs. Il est donc utile d'utiliser les injections sous-cutanées des sels d'acétylcholine contre les sueurs des tuberculeux quand la thérapeutique usuelle, *per os*, s'est montrée inefficace. L'acétylcholine est une arme recommandable contre un symptôme pénible, débilitant et décourageant.

NOUVEAU PROCÉDÉ DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE

PAR

Adèle BROUHA

Docteur en médecine.

Les recherches de ces dernières années ont montré que l'urine de femme enceinte renferme un principe doué d'une action biologique comparable à celle de l'hormone anté-hypophysaire : elle exerce une forte stimulation des glandes génitales chez les animaux mâles et femelles auxquels on l'injecte. Ce principe apparaît très tôt après la fécondation et sa mise en évidence, par des réactifs biologiques appropriés, constitue un moyen de diagnostic de la grossesse.

Zondek et Aschheim, les premiers, ont signalé cette propriété particulière de l'urine gravidique et ont utilisé, comme animal réactif, la souris femelle impubère pesant 7 à 8 grammes.

L'injection d'urine gravidique pratiquée à raison de trois doses quotidiennes répétées pendant trois jours, provoque la formation, sur l'ovaire de l'animal, de follicules hémorragiques et de corps jaunes. L'ovaire, ainsi stimulé, sécrète en abondance de la folliculine ; celle-ci agit à son tour sur le restant du tractus génital, si bien que l'animal en expérience devient précocement pubère. Si l'ovaire, examiné le cinquième jour, montre des follicules hémorragiques ou des phénomènes de lutéinisation, c'est que l'urine injectée provient

d'une femme enceinte. Cette méthode donne environ 98 p. 100 de réponses exactes et sa précision a été vérifiée par des travaux déjà nombreux.

Mais certains auteurs signalent que, dans un nombre important de cas, la réaction se manifeste uniquement par une lutéinisation plus ou moins marquée de certains follicules. On est forcé alors de recourir à l'examen de coupes sériées des ovaires, ce qui constitue un sérieux inconvénient. De plus, cette grande variabilité réactionnelle de l'ovaire de la souris oblige l'expérimentateur à employer cinq animaux par essai. Enfin, on a peu de marge dans le choix des souris : au-dessous de 7 grammes, elles supportent mal l'injection; au-dessus de 9 grammes, elles sont parfois précocement pubères et leur ovaire contient déjà des follicules et des corps jaunes, ce qui fausse le résultat.

Utilisant comme réactif la jeune souris mâle, Brouha, Hinglais et Simonnet constatent que l'injection d'urine gravidique pratiquée une fois par jour pendant huit à dix jours, détermine un développement du tractus génital particulièrement marqué au niveau des vésicules séminales. Ces organes s'hypertrophient considérablement, deviennent turgescents et se remplissent d'une sécrétion blanchâtre ; leur poids augmente en moyenne dans la proportion de un à cinq. Cette méthode, très sûre, et de lecture extrêmement facile, ne nécessite jamais de coupes histologiques, elle ne réclame qu'un seul animal par expérience et permet d'employer des souris pesant de 7 à 12 grammes. Malheureusement, la réponse n'est connue qu'au bout de huit à dix jours.

Bourg travaillant sur le rat, injecte simultanément un mâle et une femelle impubères à raison d'une injection quotidienne et obtient une réponse en cinq jours.

Nous avons cherché un animal susceptible de donner des résultats plus rapides. Notre choix s'est arrêté sur la lapine, femelle à ovulation provoquée chez laquelle plusieurs auteurs ont déterminé, par l'administration d'extraits anté-hypophysaires préparés à partir des organes frais ou d'urine de femme enceinte, l'ovulation et la production de corps jaunes. Nous avons constaté que l'injection d'urine gravidique amène rapidement sur l'ovaire la formation de taches rosées, aisément visibles à l'œil nu, qui deviennent de plus en plus saillantes et ne tardent pas à prendre une teinte rouge, puis bleu-violet sombre. L'examen histologique montre qu'il s'agit de follicules hémorragiques.

Nous avons poursuivi l'étude de ce phénomène dans le but de déterminer s'il pouvait fournir un moyen commode de diagnostic de la grossesse. Nous avons expérimenté l'injection intrapéritonéale et l'injection intraveineuse ; cette dernière voie d'introduction est préférable, elle agit de façon plus énergique et plus rapide. Nos essais ont porté sur des animaux d'âge très différents : les lapines très jeunes ne conviennent pas pour ce genre de réaction, car elles nécessitent plusieurs injections mais, dès deux mois et demi à trois mois, les lapines réagissent à une seule injection en un temps très court. La constance de nos résultats nous a permis de considérer que nous possédions un procédé intéressant de diagnostic de la grossesse. Nous avons cherché à établir la meilleure façon de pratiquer la réaction ; voici comment nous procédons en général :

Technique de la réaction. — Nous employons de préférence des lapines de trois mois environ dont les ovaires présentent des follicules de De Graaf moyennement développés et ne renferment jamais trace de follicule hémorragique. Les lapines adultes constituent également un bon matériel expérimental, à condition d'être au repos sexuel, car l'aspect des follicules mûrs, pendant la période d'œstrus, peut entraîner des hésitations et des erreurs.

Nous injectons la première urine du matin, filtrée sur bougie et conservée à la glacière.

L'injection se fait dans la veine marginale de l'oreille, avec une extrême lenteur, à la dose habituelle de 5 centimètres cubes.

Comme nous ignorions souvent l'âge exact de nos lapines, nous avons, dans la plupart des cas, pratiqué avant l'injection une laparotomie exploratrice pour nous rendre compte de l'aspect du tractus génital. Cette précaution est indispensable quand on opère sur des animaux adultes.

Les ovaires sont en général examinés vingt-quatre heures après l'injection. Si la réaction est négative, leur aspect est tout à fait normal ; si elle est positive, on voit bomber à leur surface un ou plusieurs follicules hémorragiques. Ceux-ci se forment souvent de façon très précoce (quinze à dix-huit heures après l'injection). Toutefois il nous est arrivé de ne remarquer, à la vingt-quatrième heure, qu'un certain degré de turgescence et d'hyperémie de l'ovaire, avec un développement marqué des follicules de De Graaf; dans ces quelques cas, nous avons de nouveau opéré l'animal douze à vingt-quatre heures plus tard (après l'avoir ou non réinjecté) et constaté une réaction intense.

Résultats. — Jusqu'à présent, nos expériences portent sur 110 cas. Nous avons posé un diagnostic positif dans les 52 cas de grossesse normale que nous avons pu suivre. Ces grossesses étaient cli-

niquement certaines ou ont été confirmées dans la suite. Bon nombre d'urines examinées provenaient de femmes enceintes de moins de deux mois. Dans un cas, la réaction a été positive vingt-quatre heures après la première menstruation manquante. Le diagnostic a été également positif dans les cas où la grossesse était compliquée de fibrome ou de kyste, dans deux cas de grossesse tubaire rompue récemment, dans deux cas de môle hydatique.

Au cours du post-partum, la réaction est devenue négative le troisième jour.

Dans tous les cas où il n'y avait pas grossesse, le résultat a été négatif : urines de femmes normales aux différentes périodes de l'inter-menstrum, aux différents moments de la menstruation, à la ménopause ; urines de femmes atteintes d'affections gynécologiques diverses : affections inflammatoires aiguës et chroniques, fibromes, kystes, cancers.

Nous donnons ici, très résumées, quelques observations.

Grossesses normales :

Observation. — Mme X..., vingt-cinq ans, nullipare, retard de règles de douze jours, pas de phénomènes sympathiques. L'examen clinique fait penser à une grossesse. *Réaction biologique positive.* La grossesse a pu être confirmée ultérieurement.

Obs. — Mme B..., vingt et un ans, une grossesse antérieure ayant évolué normalement. Retard de règles de dix-sept jours, phénomènes sympathiques exagérés, vomissements fréquents. Cliniquement la grossesse est probable. *Réaction particulièrement nette.* Grossesse confirmée dans la suite.

Grossesses pathologiques :

Kyste de l'ovaire et grossesse. — *Observation.* — Mme D..., trente et un ans. Trois accouchements antérieurs normaux, admise pour douleurs abdominales mal localisées. On sent une tumeur abdominale, kystique, extrêmement mobile, de la grosseur d'une orange. L'utérus est augmenté de volume et présente les caractères d'un utérus gravide de trois mois environ; la malade, cependant, n'accuse pas de retard de règles. *Réaction biologique nettement positive.* La laparotomie montre qu'il s'agit d'un kyste de l'ovaire gauche avec long pédicule. L'utérus est gravide, l'ovaire droit contient un corps jaune de grossesse.

Fibrome et grossesse. — *Observation.* — Mme V..., nullipare, pas de retard de règles ; la malade est réglée très irrégulièrement depuis plusieurs années. Présente plusieurs masses fibromateuses au milieu desquelles il est impossible d'individualiser l'utérus. *Réaction biologique positive.* La laparotomie montre qu'il s'agit d'un utérus gravide de trois mois environ présentant cinq à six fibromes sous-séreux. Il y a en plus un fibrome pédiculé gros comme un poing de femme. L'ovaire gauche contient un corps jaune de grossesse.

Grossesses ectopiques. — *Observation.* — Mme F..., trente et un ans, nullipare. Retard de règles de un mois et demi. Admise au service avec la symptomatologie d'une rupture de grossesse tubaire.

La réaction faite avec l'urine prélevée douze heures après le début des accidents est positive.

La laparotomie confirme le diagnostic de rupture tubaire récente.

Mole hydatique. — *Observation.* — Mme H..., cinquante-deux ans, toujours bien réglée. Depuis cinq semaines pertes de sang intermittentes. Le diagnostic de môle hydatique est posé cliniquement. *Réaction biologique positive.* Le curage confirme le diagnostic.

Cas douteux :

Ménopause ou grossesse. — *Observation.* — Mme G..., quarante-huit ans, six enfants dont le plus jeune a quatre ans. Dernières règles il y a deux mois, moins abondantes que d'habitude. Gros utérus peu perceptible à cause de l'adiposité de la paroi. *Réaction biologique négative.* Le diagnostic de ménopause est confirmé ultérieurement.

Fausse couche faite ou grossesse en évolution. — *Observation.* — Mme D..., trente-huit ans. Une grossesse normale, il y a trois ans. Retard de règles de trois mois. Depuis huit jours métrorragies ; la malade dit avoir perdu des caillots. Utérus gros comme un poing de femme, mou. Le col externe admet le doigt. Il est bien difficile de dire si la grossesse continue à évoluer ou si elle est interrompue. *Réaction biologique négative.*

Le curetage, fait quelques jours plus tard, ne ramène que quelques débris placentaires.

Fibrome ou grossesse. — *Observation.* — Mme C..., quarante-deux ans, réglée irrégulièrement depuis un an. A l'impression que son ventre grossit. Utérus gros comme un poing d'homme, de consistance peu ferme, col dur. On hésite entre grossesse et fibrome mou.

Réaction biologique négative. La laparotomie, pratiquée un mois après, confirme le diagnostic de fibrome.

Hématocolpos ou grossesse. — *Observation.* — Mme H..., vingt-quatre ans. Accouchement à terme d'un enfant mort il y a six mois. Depuis, aménorrhée persistante. Se croit enceinte. Utérus gros comme un poing de femme et mou. Col ramolli. *La réaction reste négative.* Au cours d'un examen ultérieur, l'évacuation brusque d'une quantité importante de sang noirâtre permet de poser le diagnostic d'hématocolpos par agglutination *post partum* du col.

Conclusions. — Les résultats que nous venons de résumer nous autorisent à penser que l'injection intraveineuse d'urine à la lapine est une bonne méthode de diagnostic biologique de la grossesse.

a. La réaction présente d'incontestables avantages matériels : Elle ne nécessite *qu'un seul animal* par essai. La marge dans le choix des animaux est très étendue (lapines de trois mois environ, ou lapines adultes au repos sexuel). La lapine est un animal de marché qu'on se procure facilement à tout moment.

Il n'est donc pas nécessaire, comme pour les tests qui exigent des animaux de poids rigoureusement déterminé, d'entretenir un élevage coûteux, réclamant une surveillance régulière.

De plus, on n'est pas obligé de tuer les animaux, et ceux-ci peuvent être employés à d'autres recherches.

b. Alors que les autres tests hormonaux exigent une ou plusieurs injections quotidiennes répétées pendant plusieurs jours, le test de la lapine ne nécessite qu'*une seule injection*, injection intraveineuse, très facile à faire dans la veine marginale de l'oreille.

c. La réaction est *macroscopique et de lecture extrêmement facile* : on n'a jamais besoin de recourir à des coupes microscopiques.

d. La réponse est obtenue très rapidement : parfois quinze heures, en général vingt-quatre heures, exceptionnellement quarante-huit heures. Les autres tests demandent cinq à dix jours. Cette grande rapidité de la réaction est un avantage considérable, car il est souvent utile et parfois indispensable (grossesses ectopiques) de pouvoir établir un diagnostic en un délai très court.

e. La réaction est positive dès le début de la grossesse. Nous l'avons vérifié dans beaucoup de cas de grossesses jeunes et notamment dans un cas où le retard de règles n'était que de vingt-quatre heures.

f. Enfin, la réaction s'est, jusqu'ici, montrée régulièrement *d'accord avec la clinique.*

Il serait évidemment prématuré de se prononcer sur la constance et la spécificité d'un test biologique de la grossesse avant de l'avoir expérimenté dans un nombre très considérable de cas variés. Si nous publions dès aujourd'hui cette première série d'expériences, c'est que le test de la lapine nous semble si avantageux que nous croyons utile de soumettre notre technique et nos premiers résultats aux vérifications des nombreux auteurs qui étudient la question du diagnostic biologique de la grossesse (1).

(1) Travail du Laboratoire de recherches de la clinique de gynécologie et d'obstétrique de l'Université de Liége.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Administration d'extrait de foie par voie intraveineuse.

Malgré d'assez grandes difficultés techniques, W.-B. CASTLE et F.-H.-L. TAYLOR (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 11 avril 1931) ont pu préparer un extrait de foie injectable par voie intraveineuse. Cet extrait, obtenu à partir de la fraction G isolée par Cohn, Minot et leurs collaborateurs, fut d'abord débarrassé de ses protéines, de ses polypeptides, et surtout de sa substance hypotensive ; mais des expériences sur le lapin et sur le chat montrèrent que l'effet hypotenseur de la fraction G était très temporaire et pouvait être considérablement réduit en diminuant les doses; aussi, les auteurs ont-ils abandonné cette purification difficile et coûteuse et employé en définitive la fraction G elle-même, dissoute dans une solution salée physiologique après lavage à l'éther, filtrée et stérilisée par ébullition ; 20 centimètres cubes d'une telle solution correspondaient à 100 grammes de foie. L'injection chez des anémiques fut bien supportée, malgré une hypotension de quelques minutes ; quant à l'effet thérapeutique, il fut surprenant ; en effet, une seule injection de 20 centimètres cubes produisit au cinquième jour des poussées réticulocytaires de 27,8 et 25,4 p. 100 et, en dix jours, une augmentation de globules rouges d'un million à partir de chiffres de 980 000 et 1 490 000. Un des malades avait déjà ingéré pendant dix jours une dose quotidienne d'extrait correspondant à 300 grammes de foie sans aucune action de cette thérapeutique sur le chiffre des globules rouges. Les auteurs montrent les espoirs thérapeutiques que l'on peut fonder sur cette méthode; de nouveaux essais seront nécessaires pour en préciser la posologie et les dangers éventuels. Enfin, disent-ils, la plus grande activité de l'extrait par voie parentérale semble en faveur de l'origine gastrique de l'anémie pernicieuse.

JEAN LEREBOULLET.

Sur la possibilité de latéraliser, circonscrire et renforcer la rachianesthésie par adjonction d'alcool éthylique.

A.-M. DOGLIOTTI (*Minerva medica*, 14 avril 1931) a eu l'idée de localiser l'action anesthésiante de la novocaïne à un groupe de racines en dissolvant ce corps dans un solvant de poids spécifique différent de celui du liquide céphalo-rachidien ; il s'est adressé dans ce but à l'alcool, qui présente en outre l'avantage de faciliter la pénétration de l'anesthésique et de posséder par lui-même des propriétés analgésiantes. Il a employé une solution de $0^{gr},5$ à $0^{gr},3$ de percaïne dans 100 centimètres cubes d'alcool à 20 p. 100 ; une dose totale de 1 centimètre cube de la solution à 0,5 p. 100 suffit pour les plus importantes opérations de la partie supérieure de l'abdomen ; des doses de 7 à 8 dixièmes de centimètre cube suffisent pour l'appendicectomie, la néphrectomie, les amputations. En inclinant convenablement le malade, on peut obtenir une anesthésie unilatérale intéressant à volonté un membre inférieur, un membre et le quart inférieur de l'abdomen du côté correspondant, toute une moitié de l'abdomen, la moitié du tronc y compris une partie du membre supérieur. L'anesthésie est de longue durée ; les troubles sensitifs consécutifs ne semblent pas plus importants que ceux qu'on observe

après la rachianesthésie. De plus, alors qu'en cas d'anesthésie haute, intéressant le thorax, il faut craindre les accidents hypotensifs, souvent fort graves, la méthode préconisée par Dogliotti, en limitant l'anesthésie à un seul côté, permet de réduire notablement ce danger. Enfin, cette méthode permettrait de réduire sensiblement la dose d'anesthésique employée.

JEAN LEREBOULLET.

La myatonie atrophique.

Dans une thèse fort intéressante, appuyée sur six observations personnelles, dont une avec autopsie, et sur des recherches biologiques et expérimentales, L. ROUQUÈS (*La myotonie atrophique*, Legrand éditeur, 1931) décrit en détail et situe dans le cadre des myopathies cette curieuse affection dont il attribue la paternité à Steinert. Ses principales caractéristiques cliniques sont une amyotrophie prédominant à la face, aux muscles du cou, aux avant-bras et aux jambes et épargnant les ceintures scapulaire et pelvienne ; des phénomènes myotoniques à la fois mécaniques et électriques ; des symptômes dystrophiques dont les plus fréquents sont les troubles des phanères, l'atrophie testiculaire et la cataracte précoce. Au point de vue nosologique, l'étude comparée de la maladie de Steinert, des myopathies et des myatonies montre que la myatonie atrophique n'est qu'un des types du groupe des affections musculaires dystrophiques dont les extrêmes sont les myopathies banales et la maladie de Thomsen.

Le rôle pathogénique des glandes endocrines semble fort discutable et aucun signe décisif ne permet d'incriminer plus spécialement les parathyroïdes ; tout concorde au contraire pour faire admettre que les phénomènes endocriniens et musculaires ne sont que des troubles coordonnés dont la cause première est à rechercher dans l'atteinte des centres trophiques généraux. La réalité de cette atteinte semble démontrée par l'étude anatomique comparée des affections dystrophiques voisines, par l'action des excitants du système végétatif sur les muscles atrophiés et par les conceptions actuelles sur le rôle trophique pour la fibre striée de son système autonome d'innervation. Quant à la cause de cette lésion centrale, elle nous échappe encore, et si l'affection est souvent héréditaire et familiale, le rôle de l'infection et du traumatisme ne peuvent être niés.

JEAN LEREBOULLET.

Sur une technique nouvelle applicable à la séroprophylaxie de la rougeole.

Il est classique de considérer que la contagion de la rougeole s'opère par l'intermédiaire des sécrétions nasales et laryngo-trachéales, et l'on admet comme porte d'entrée naturelle du virus la voie conjontivo-nasale, la plus exposée à ces sécrétions. Partant de cette donnée, Ch. ANDERSON et F. GÉRARD (*Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, t. XIX, 1930, n° 4) ont pensé qu'on pouvait appliquer à la rougeole la méthode de la sérophrophylaxie par la porte d'entrée employée par Nicolle, Conseil et Durand dans la prophylaxie de la pneumonie pesteuse. Cette méthode consiste en l'instillation conjonctivale, répétée trois fois par jour, d'une goutte dans chaque œil de sérum de convalescent ; ces instillations sont répétées pendant trois à dix jours; elles ne consomment qu'une faible quantité de sérum. Il a semblé aux auteurs que cette méthode, plus facilement acceptée par les familles et par les médecins que la méthode habituelle, donne d'excellents résultats ; les 30 cas jusqu'ici traités ayant présenté des contacts certains et jusqu'alors indemnes de rougeole ont tous échappé à la contagion alors que les cas non traités ont été atteints dans les délais ordinaires. Mais ces essais sont encore trop peu nombreux pour permettre une conclusion définitive ; aussi les auteurs souhaitent-ils de les voir suivis et par là même jugés.

JEAN LEREBOULLET.

Un nouveau traitement des algies périphériques : l'alcoolisation des racines postérieures.

Il est admis actuellement, et l'expérience obtenue par le traitement chirurgical des névralgies faciales est là pour le prouver, que pour la suppression de la douleur la section partielle du nerf ou de la racine sensitive est de beaucoup préférable à la section totale, car, aussi efficace, elle a l'avantage ne ne produire aucun trouble trophique et des troubles sensitifs minimes. Partant de ces données, A.-M. DOGHIOTTI (*Minerva medica*, 7 avril 1931) réalise la section partielle des racines rachidiennes postérieures par l'injection sous-arachnoïdienne d'alcool absolu en petite quantité (3 à 4 dixièmes de centimètre cube) ; la position donnée au malade permet de localiser l'action de l'alcool, plus léger que le liquide céphalo-rachidien, à certains groupes radiculaires. Comme le prouvent l'expérimentation sur l'animal et les résultats obtenus chez l'homme aux doses employées, l'alcool n'agit que sur les racines postérieures ; les racines antérieures restent indemnes ou ne sont touchées que de façon toujours minime et très transitoire. Aussitôt après l'injection, on observe d'abord une sensation de brûlure dans le territoire des nerfs atteints, puis une hypoesthésie à distribution irrégulière ; tous les symptômes douloureux antérieurement observés, si intenses soient-ils, disparaissent au bout d'un quart d'heure. Mais cette injection est habituellement suivie, au bout de quelques heures et pendant deux ou trois jours, d'une réapparition de douleurs parfois très vives et d'une assez violente céphalée. Ce n'est qu'ensuite qu'on peut juger des résultats du traitement. Celui-ci, essayé dans 38 cas d'algies périphériques dont 14 de sciatique rebelle, aurait donné des résultats très encourageants et dans la plupart des cas une sédation définitive des douleurs. L'auteur réserve l'emploi de cette méthode, qui malgré tout ne semble pas dépourvue de tout danger, aux algies graves et ayant résisté à toute autre thérapeutique ; elle pourrait être essayée en particulier dans certains cancers inopérables, dans certaines névrites rebelles et persistantes, dans certains cas de tabes particulièrement douloureux, où elle remplacerait avantageusement la grave opération qu'est la cordotomie.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE DES GRAVELLES URINAIRES (1)

PAR

les Drs Jean SCHNEIDER et Antoine CODOUNIS
(d'Athènes).

Il nous a semblé que l'examen cyto-bactériologique des urines présentait un intérêt primordial à étudier en ce sens que la recherche des germes pathogènes de l'urine d'une part, de ses sédiments d'autre part, tenait une importance très considérable dans l'étude de l'évolution des maladies dites arthritiques, daus celles du syndrome entéro-hépato-rénal et des gravelles urinaires en particulier.

Ces recherches, en effet, présentent les supériorités suivantes sur l'analyse chimique des urines : elles déterminent d'abord si une urine est vraiment aseptique ou infectée, quelle est la nature des précipitations produites en regard des différents microbes décelés, et c'est ainsi qu'en l'absence de toute technique rigoureusement exempte de critique, concernant le dosage de l'acide oxalique par exemple, seule la précipitation de l'oxalate de chaux urinaire permettra dans une certaine mesure de déduire si le malade souffre par excès d'acide oxalique. Elles sont les seules aussi qui réellement puissent, dans les cas de gravelles rénales, donner des indications formelles sur leur nature, car la teneur en acide urique d'une urine ne suffit pas, à notre avis, pour indiquer la spécificité de cette gravelle, s'il n'y a pas de précipitation urique. Enfin, l'examen même des sédiments cellulaires donne des renseignements particulièrement intéressants sur la quantité des leucocytes éliminés, sur leur forme et leur catégorie, sur la nature même des cellules épithéliales reconnues à l'examen, et permet toujours de constater s'il y a irritation ou non des voies urinaires, quelle qu'en soit la hauteur dans l'arbre urinaire, renseignement beaucoup plus important qu'on ne le suppose généralement à vérifier. Cet examen cyto-bactériologique doit en outre comprendre la détermination du *p*H urinaire, qui nous a paru avoir une grande valeur en l'occurrence tant au point de vue du diagnostic qu'au point de vue de la thérapeutique, pour des raisons que nous expliquerons ultérieurement. Cette méthode n'est pas nouvelle, certes, et est appliquée par quelques laboratoires depuis deux ou trois ans ; mais quand on considère en revanche qu'un examen purement chimique, lui si généralisé dans son emploi, n'a vraiment d'intérêt pour le clinicien qu'à considérer l'évolution des éléments anormaux décelables tels que l'albumine, le sucre ou l'acétone, l'augmentation ou la diminution de l'urée, des chlorures, de l'indican ou de l'urobiline, alors qu'il faut noter que l'on ignore généralement le régime alimentaire que s'imposait antérieurement le sujet, on conçoit difficilement que cette forme d'examen puisse influencer beaucoup les idées du praticien ; il en est de même des rapports urinaires qui n'ont pas, à notre avis, toute l'autorité clinique dont ils jouissent actuellement pour des raisons semblables.

Mais l'analyse cyto-bactériologique doit être faite dans des conditions minutieuses et rigoureuses toujours les mêmes tant au point de vue du prélèvement, de la mise en culture et de l'examen, faute de quoi elle risque de fournir des renseignements insuffisants, erronés ou négatifs. L'analyse cyto-bactériologique doit idéalement se faire à la sonde, surtout chez les femmes, pour éviter toute cause de souillure extérieure qui pourrait en effet troubler cette culture, amener même la disparition des microbes vrais de l'urine à examiner, du fait de l'étouffement de ceux-ci par des saprophytes banaux agissant très souvent comme le ferait un simple bactériophage. Ceci dit, il reste cependant la possibilité dans certains cas, et notamment chez l'homme, de faire l'examen sans que la sonde soit utilisée, à condition de prendre quelques précautions essentielles qui suffisent parfois, comme un lavage soigneux des parties extérieures avec une solution savonneuse ou de borate de soude ou de tout autre antiseptique faible. Mais ce qui nous a paru présenter une importance très considérable, c'est le temps écoulé entre la mise en culture ou l'examen de l'urine et le recueil de cette urine, car il ne faut pas oublier que même dans un bocal stérile les urines recueillies dans les conditions les plus aseptiques constitueront néanmoins un mileiu particulièrement favorable à la pullulation des germes divers ; il importe donc à tout prix, pour éviter d'une part cette pullulation, et surtout la production de saprophytes quelconques aux dépens des microbes soupçonnés, de faire le prélèvement et l'examen immédiatement après la miction. Notre expérience uous a prouvé aussi que l'examen par culture présentait seul des conditions de sécurité que ne donne pas dans la plupart des cas le simple examen direct des microbes.

(1) Le résumé de ce mémoire a été présenté à l'Académie de médecine dans sa séance du 18 novembre 1930.

Il faut noter, à propos de la recherche des microbes urinaires, dont l'origine est si souvent sous la dépendance d'un syndrome entéro-rénal, que cette recherche soit faite par examen direct ou par culture, que l'élimination de ces microbes peut être très fréquemment intermittente ; c'est pourquoi certains sujets, en dehors de toute erreur de technique de laboratoire, peuvent rester des heures entières et même des journées sans en présenter, soit que l'apport urinaire n'ait pas été fourni par le sang à ce moment-là, soit encore que le microbe séjourne dans les canalicules rénaux sans en être chassé par l'urine, et c'est ainsi que dans plusieurs observations précises, alors que de nombreux examens s'étaient toujours montrés négatifs, il a suffi d'un moment plus propice ou encore d'une médication favorisante pour faire apparaître le microbe dans l'urine. Il semblerait notamment que pour le colibacille l'administration d'alcalins tels que du bicarbonate de soude ou tout autre sel de soude, aiderait non seulement à la pullulation des germes, mais encore à leur apparition dans l'urine. Il nous a semblé aussi que la miction la plus favorable pour la recherche des germes urinaires était soit celle du matin au réveil, soit encore celle qui suivait la fin de la digestion, c'est-à-dire quatre ou cinq heures après le repas. Il est des cas notamment où seuls les examens faits en série et longtemps répétés pourront déceler la présence d'un microbe urinaire.

La recherche du pH urinaire doit, cela va sans dire, être toujours faite dès l'émission des urines, sinon par fermentations secondaires il se modifiera constamment.

L'examen cytologique lui-même doit être pratiqué immédiatement aussi, car les éléments cellulaires tels que les leucocytes peuvent s'altérer avec le temps, prendre des formes crénelées qui impliqueront alors une certaine ancienneté dans le pus, et les cellules épithéliales se modifier dans leur aspect.

Lorsqu'il s'agit de retrouver les corpuscules biréfringents de l'urine pour établir le diagnostic de néphrose lipoïdique, sur l'intérêt duquel l'un d'entre nous a insisté à plusieurs reprises (1), cette recherche doit être également faite sur-le-champ.

(1) ACHARD et CODOUNIS, Quelques cas de néphrose lipoïdique (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôpitaux*, séance du 23 mai 1930, n° 18). — A. CODOUNIS, La néphrose lipoïdique au point de vue clinique, biologique, anatomo-pathologique et thérapeutique (Monographie d'Athènes, 1930). — A. CODOUNIS, Sur le diagnostic et les pronostics de la néphrose lipoïdique. Dissociation du syndrome humoral (*Bull. Soc. méd. hôpitaux*, 9 janvier 1930).

Il importe enfin d'examiner les urines au point de vue des sédiments cristallins le plus rapidement possible après la miction, car les cristaux, et nous insistons tout particulièrement sur ce point, peuvent non seulement ne pas exister lors de la miction et n'apparaître qu'ultérieurement ou, souvent encore, prendre dans la suite des formes différentes ou grossir au fur et à mesure du temps écoulé ; c'est ainsi que pour les phosphates ammoniaco-magnésiens surtout, mais également pour les oxalates et pour l'acide urique, les cristaux grandiront et pousseront littéralement comme des plantes avec les heures écoulées depuis leur naissance dans le milieu urinaire ; c'est ainsi que dans l'observation n° 33 du tableau annexé à ce travail, les cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien n'apparaissent dans l'urine qu'une heure après la miction, que les cristaux d'acide urique libre de l'observation n° 29 ne sont visibles que trois heures après la miction, et nous pourrions à ce sujet citer bien d'autres exemples. Il nous a paru également que dans certaines conditions de milieux, soit de concentration saline spéciale, de tension superficielle ou encore de pH optimum des urines, certains cristaux pouvaient être animés de mouvements décelables au microscope, dans les minutes qui suivent la miction, mouvement rotatoire s'effectuant toujours dans le même sens, c'est-à-dire vers la droite (sens des aiguilles d'une montre) avec tendance dans certains cas à se joindre les uns aux autres, à donner des amas ou des formes cristallines nouvelles ; exemple : formation en rosace pour l'acide urique ou l'urate de soude, formation en chaînette pour certaines urines oxaluriques ou encore les formes nouvelles pour l'oxalate de chaux, indiquées par les anciens auteurs comme étant primitives, telles que la forme en raquette qui, d'après nos examens, résulte de la jonction et de l'éclatement de deux cristaux d'aspect classique d'oxalate de chaux se joignant par un de leurs coins. Ajoutons en passant que ces néoformations ou que ces amas ne peuvent impliquer qu'un mauvais pronostic, puisque ces formes nouvelles ne se montrent que chez des sujets ayant tendance naturelle à conglomérer leurs cristaux et dans l'antécédent desquels nous trouvons toujours une certaine facilité à former des calculs urinaires. Il semble en effet que la précipitation cristalline dans les urines ne peut se former que dans certaines conditions et même, dans certains cas, après un assez long délai ; nous avons constaté notamment que la cristallisation de l'oxalate de chaux oblige à un temps relativement long d'attente, c'est pourquoi

TABLEAU COMPARATIF

OBSERVATIONS.	DIAGNOSTICS.	GERMES URINAIRES.	SÉDIMENTS CRISTALLINS.	SÉDIMENTS CELLULAIRES.	pH
1. Mlle B........	Coliques néphrétiques.	Colibacilles et entérocoques.	Oxalate de chaux et urate.	Leucocytes nombreux.	6,8
2. Mme A........	Coliques néphrétiques.	Colibacilles nombreux.	Oxalate et calculs d'oxalate.	Leucocytes peu nombreux.	7,4
3. Mme d'H......	Coliques néphrétiques, cystite, asthénie, troubles vago-sympathiques.	Entérocoque.	Urate acide de soude	Quelques leucocytes et cellules épithéliales.	5,2
4. M. E.	Coliques néphrétiques, calcul rénal.	Colibacille.	Oxalate de chaux.	Quelques leucocytes et cellules épithéliales.	5,8
5. M. A..........	Lumbago, arthrites.	Colibacille et entérocoque.	Oxalate et urate acide de soude.	Une quinzaine de leucocytes par champ.	6,2
6. M. B..........	Lumbago et coliques néphrétiques.	Entérocoque.	Urate acide de soude	Nombreux leucocytes isolés et en amas, cellules épithéliales.	5
7. M. M.........	Calculose rénale.	Entérocoque.	Oxalate de chaux et acide urique.	Quelques leucocytes et cellules épithéliales.	5,2
8. M. T.	Coliques néphrétiques, cystite, phlébites, polynévrites.	Colibacille.	Oxalate de chaux.	Rares leucocytes et cellules épithéliales.	6,4
9. M. V.	Cystite, arthrite.	Colibacille.	Oxalate.	Quelques leucocytes.	7
10 M. H........	Calculose rénale.	Entérocoque et colibacille.	Pas de sédiment (fin de cure).	Assez nombreux leucocytes isolés et en amas, globules rouges en abondance.	6,8
11. Mme P.	Calculose rénale, cystite.	Entérocoques.	Acide urique, urate acide de soude.	Leucocytes et cellules épithéliales.	4,8
12. Mme K.......	Coliques néphrétiques, cystite.	Colibacille.	Urate acide de soude en abondance.	Une quinzaine de leucocytes par champ.	5,8
13. Mlle B........	Coliques néphrétiques, cystite, colite.	Colibacille.	Oxalate de chaux.	Assez nombreux leucocytes.	6,8
14. M. H.........	Coliques néphrétiques, colite.	Colibacille.	Pas de sels urinaires.	Nombreux leucocytes et cellules épithéliales.	6,2
15. M. G.........	Phlébites, arthritisme.	Colibacilles.	Aucun cristal à l'émission.	Quelques rares leucocytes.	6,2
16. Mme B.......	Cystite, migraines.	Colibacilles.	Nombreux cristaux d'oxalate.	Nombreux leucocytes.	6,8
17. Mme S........	Syndrome entéro-rénal.	Colibacille.	Oxalate de chaux.	Quelques leucocytes.	6,2
18. Mlle P. (9 ans).	Cystite.	Colibacille.	Oxalate de chaux.	Quelques leucocytes et cellules épithéliales de la vessie.	6
19. Mme B.	Syndrome entéro-hépato-rénal.	Entérocoque.	Quelques cristaux d'acide urique.	Très rares leucocytes	5,6
20. M. G.........	Prostatique.	Colibacille.	Oxalate de chaux et urate.	Une quinzaine de leucocytes par champ.	6,2
21. Mme D........	Syndrome entéro-rénal.	Colibacille.	Oxalate de chaux.	Pus.	6

OBSERVATIONS.	DIAGNOSTICS.	GERMES URINAIRES.	SÉDIMENTS CRISTALLINS.	SÉDIMENTS CELLULAIRES.	pH
22. M. C.	Coliques néphrétiques.	Entérocoque.	Cristaux d'acide urique en abondance.	Quelques leucocytes.	5,2
23. Mme G.	Syndrome entéro-rénal.	Colibacille.	Nombreux cristaux d'oxalate isolés ou en amas.	Nombreux leucocytes.	6
24. M. L.	Migraines, asthénie.	Colibacille et entérocoque.	Nombreux cristaux d'oxalate.	Quelques leucocytes et cellules épithéliales.	6,2
25. M. M. R.	Pyélonéphrite.	Colibacille et entérocoque.	Urate acide de soude	Nombreux leucocytes isolés et en amas.	6,4
26. Mlle R.	Pyélonéphrite, colite.	Colibacille.	Assez nombreux oxalates et peu nombreux urates.	Nombreux leucocytes et cellules épithéliales.	5,2
27. M. K.	Goutteux.	Staphylocoque.	Quelques cristaux d'oxalate.	Quelques leucocytes et cellules épithéliales.	5
28. M. M.	Coliques néphrétiques, cystite.	Colibacille.	Oxalate et phosphate.	Nombreux leucocytes et cellules épithéliales.	6,8
29. M. G.	Coliques néphrétiques.	Entérocoque.	Cristaux d'acide urique et d'urate.	Quelques cellules épithéliales de la vessie.	4,8
30. M. P.	Coliques néphrétiques.	Entérocoque.	Nombreux cristaux d'oxalate isolés et en amas.	Leucocytes et cellules épithéliales.	6,8
31. Mme C.	Coliques néphrétiques, cystite.	Colibacille et entérocoque.	Urate acide de soude en abondance.	Leucocytes et cellules épithéliales.	6,4
32. Mme R.	Gravelle.	Entérocoque.	Urate acide de soude	Nombreux leucocytes et cellules épithéliales.	6,7
33. M. L.	Cystite.	Entéro et staphylocoque.	Urate acide de soude, pas de sels, apparition de cristaux ammoniaco-magnésiens 2 heures après le repas.	Nombreux leucocytes et cellules épithéliales.	6,7
34. M. P.	Gravelle.	Pas de germe.	Pas de sels urinaires.	Nombreux leucocytes et globules rouges, quelques cellules épithéliales.	6
35. M. R.	Pyélonéphrite.	Colibacille.	Nombreux cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien.	Leucocytes et cellules épithéliales de la vessie.	6,8
36. M. de B.	Asthénie généralisée et coliques néphrétiques.	Saprophytes.	Urate acide de soude	Assez nombreux leucocytes isolés et en amas, quelques cellules épithéliales.	5 4
37. M. P.	Coliques néphrétiques.	Saprophytes ; avait eu antérieurement des entérocoques nombreux.	Urate acide de soude.	Leucocytes très rares et cellules épithéliales.	5,6
38. Mme V.	Coliques néphrétiques et hépatiques.	Colibacille.	Oxalate de chaux assez nombreux.	Quelques leucocytes.	5,6
39. Mme R.	Asthénie, troubles vago-sympathiques.	Colibacille.	Pas de sédiments minéraux à l'émission.	Leucocytes 4 à 5 par champ.	6,3

OBSERVATIONS.	DIAGNOSTICS.	GERMES URINAIRES.	SÉDIMENTS CRISTALLINS.	SÉDIMENTS CELLULAIRES.	pH
40. Mme D........	Colite et cystite.	Colibacille.	Quelques cristaux d'oxalate.	Nombreux leucocytes, quelques cellules épithéliales.	(non déterminé)
41. M. W........	Troubles vago-sympathiques, asthénie.	Colibacille, entérocoque.	Oxalate de chaux nombreux, acide urique libre, quelques cristaux.	Assez nombreux leucocytes.	6,2
42. Mme S........	Colite, cystite.	Colibacille.	Oxalate de chaux nombreux.	Quelques leucocytes.	6,2
43. M. M........	(Indéterminé.)	Colibacille.	Pas de sédiments minéraux à l'émission.	Leucocytes nombreux.	6,4
44. M. O........	Coliques néphrétiques.	Colibacille.	Pas de sédiments minéraux à l'émission.	4 à 5 leucocytes par champ.	6,4
45. Mme P........	Calculose rénale.	Colibacille.	Pas de cristaux à l'émission.	Nombreux leucocytes isolés ou groupés.	7
46. Mme E........	Lumbago, colite.	Colibacille.	Oxalate de chaux, quelques cristaux, urate d'ammoniaque.	Nombreux leucocytes.	6,2
47. M. de C........	Entérocolite et migraines.	Colibacille très intermittent, par décharges.	Quelques fins cristaux d'oxalate.	Très rares leucocytes	7
48. M. T........	(Indéterminé.).	Colibacille et entérocoque.	Oxalate et urate.	Quelques leucocytes et quelques cellules épithéliales.	5,8
49. Mlle L........	(Indéterminé.)	Colibacille et entérocoque.	Pas de cristaux à l'émission.	Nombreux leucocytes et cellules épithéliales.	5,8
50. Mme B........	Calculose ancienne.	Colibacille.	Oxalate de chaux en amas pigmentés.	Leucocytes nombreux.	6,8
51. Mme D........	(Indéterminé.)	Colibacille.	Oxalate de chaux.	Leucocytes et cellules épithéliales.	6,8
52. M. W........	Goutte.	Saprophytes.	Oxalate et urate.	Quelques cellules épithéliales de la vessie.	5,2

l'examen des sédiments cristallins devra être toujours fait immédiatement après la miction si l'on veut qu'il apporte à la clinique des résultats probants, car nombre de laboratoires encore commettent trop souvent l'erreur d'examiner l'urine plusieurs heures et quelquefois un ou deux jours après la miction : les cristaux décrits s'étant formés après coup dans le bocal et donnant lieu à une gravelle d'apparence où le sujet n'est pour rien.

Nous savons cependant que des malades émettent eux-mêmes des cristaux, mais on peut concevoir que ces cristaux se sont formés alors dans les réservoirs naturels de l'urine, c'est-à-dire dans les bassinets, le bas-fond vésical, la prostate ou encore les calices ou les canalicules rénaux eux-mêmes, où toutes les causes de stase urinaire pourront faciliter d'après nous la production de ces cristaux. On peut supposer à ce propos qu'un cathétérisme d'un fond vésical ou d'un bassinet pourrait être utile lors des phénomènes de stase que nous indiquons quand la cristallisation se produira à la faveur de la fermentation des urines. Dans ce cas, c'est chez l'individu que se produit le phénomène constaté dans le bocal à urines. On peut concevoir par exemple ce phénomène chez un malade atteint de rein mobile avec coudure de l'uretère prononcée, ou encore chez un prostatique vidant mal son fond vésical, et peut-être même qu'une partie des accidents dits « accidents douloureux du rein mobile » ne sont dus qu'à un processus aussi simple : un moyen sûr d'en éviter la cause d'erreur consisterait d'abord à vider la vessie ou le bassinet et à ne pratiquer l'examen que sur l'urine recueillie une heure après cette évacuation artificielle.

Quoi qu'il en soit, cette forme d'analyse des urines, pratiquée systématiquement sur un certain nombre de malades, présente-t-elle des avantages pour la clinique et permet-elle comparativement des déductions nouvelles? Nous croyons que oui. Nous avons cette année même, au laboratoire de recherches biologiques de Contrexéville, recueilli cinquante-deux observations de sujets sur lesquels nous avons pratiqué un examen cyto-bactériologique fait exactement dans les mêmes conditions rigoureuses, et nous apportons un tableau comparatif mentionnant d'une part es germes trouvés par culture, soit isolés, soit associés, en regard des sédiments minéraux et cellulaires trouvés, enfin du *p*H urinaire déterminé; à ces observations personnelles nous avons ajouté quatre autres examens cyto-bactériologiques que nous avons faits dans des conditions semblables par le laboratoire du Dr Grigaut et à l'obligeance duquel nous devons d'avoir pu les ajouter à notre propre statistique.

Résumé. — Sur 52 observations recueillies, le colibacille a été identifié à l'état pur 28 fois et 9 fois à l'état d'association avec d'autres germes. Dans ces 37 cas l'oxalate de chaux a été retrouvé 25 fois, soit une proportion de 76,55 p. 100.

Neuf fois l'entérocoque a été identifié à l'état pur et 9 fois à l'état associé. Dans ces 18 cas l'acide urique libre ou l'urate de soude a été retrouvé 12 fois, soit une proportion de 66,66 p. 100.

Dans 9 cas il n'a pas été constaté de cristallisation. Dans un cas il n'a pas été décelé de germe.

Le pourcentage réel, après défalcation des cas d'urines sans cristaux, donne :

86,20 p. 100, pour l'oxalate de chaux coïncidant avec du colibacille ;

75 p. 100, pour l'acide urique coïncidant avec de l'entérocoque.

En comparant ces différents examens pratiqués, avons-nous dit, dans des conditions semblables, on constate que, dans la majorité des cas, le colibacille semble devoir coïncider avec l'existence de l'oxalate de chaux et d'autre part avec un *p*H neutre ou même franchement alcalin, tandis que l'entérocoque, moins fréquent à rencontrer que lui, cependant beaucoup plus commun dans une urine infectée qu'on ne le suppose en général, semble évoluer dans un milieu beaucoup plus acide et avec prédominance de cristaux d'urate acide de soude, ou encore de cristaux d'acide urique libre. Le staphylocoque urinaire, lorsqu'il ne constitue pas un vulgaire saprophyte, nous a paru beaucoup plus rare ; il est cependant des malades qui en éliminent une grande quantité à la miction, pur ou associé avec le colibacille ou l'entérocoque, et semble donner toujours dans ces cas un milieu franchement alcalin dans lequel les débris de phosphate et les cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien prédominent considérablement.

Ces statistiques, encore insuffisamment nombreuses, ne permettent peut-être pas de tirer des conclusions fermes et n'autorisent pas encore à affirmer que la lithiase urinaire est toujours et dans tous les cas une formation microbienne, d'autant que, dans notre esprit, le microbe à lui seul n'est pas capable de produire un cristal et qu'il faut un chaînon intermédiaire, qui est probablement le ferment, ferment fourni peut-être par le leucocyte. Les expériences pratiquées par l'un d'entre nous sur des urines aseptiques, ne contenant ni germes ni leucocytes et ensemencées par des cultures de différents microbes, ne nous ont fourni aucune cristallisation même après quatre jours; il en a été ainsi pour des expériences pratiquées sur une urine stérile ensemencée par plusieurs cultures et dans laquelle on avait ajouté du sang pour y apporter l'élément leucocytaire.

Nous attirons cependant dès maintenant l'attention des biologistes sur ces coïncidances frappantes trouvées par nous, pour qu'ils continuent dans le même sens des recherches que nous considérons encore comme à leur début. Il nous semble, en effet, qu'il y a pour les cliniciens des déductions importantes, tant au point de vue diagnostic que traitement, à tirer de cette origine différente des gravelles suivant la nature du microbe décelé dans l'urine (régime et médication ne seront pas tout à fait pareils). Ces constatations, d'autre part, ne font que nous confirmer dans l'opinion que, dans la formation de cette gravelle, si le microbe n'est pas le facteur unique, il est néanmoins une condition nécessaire, avec comme conséquence pratique directe, l'espoir d'empêcher non seulement la récidive, mais la formation de beaucoup des calculs rénaux et vésicaux.

LA VACCINOTHÉRAPIE DE LA MYOCARDITE RHUMATISMALE

PAR

R. LAUTIER (de Nice).

Ancien chef de clinique médicale à la Faculté de Bordeaux.

Si la myocardite rhumatismale constitue, au point de vue anatomo-pathologique, une entité bien marquée, il est loin d'en être de même au point de vue clinique. En dehors de la notion étiologique, qui seule peut éclairer le diagnostic, elle se confond bien souvent, surtout dans ses variétés les plus graves, avec la myocardite infectieuse dont nous avons essayé de dégager le type dans un précédent travail (1) et que d'autres, après nous, semblent avoir décrite sous le nom de *myocardie*. Il résulte des faits que nous avons pu observer que la myocardite rhumatismale présente trois formes bien distinctes : une forme grave aiguë, une forme grave subaiguë et une forme bénigne, lente.

I. **Myocardite grave aiguë.** — Dans cette forme, il est possible de distinguer deux variétés : la myocardite grave aiguë *précoce* et la myocardite grave aiguë *tardive*.

*a. **Myocardite grave aiguë précoce.*** — Son début est très variable. Parfois, à la suite de crises répétées ou même à l'occasion d'une première atteinte de rhumatisme articulaire aigu, en même temps que se révèlent, à l'examen du cœur, les signes d'une localisation de l'infection au niveau de l'endocarde ou du péricarde, apparaissent des troubles circulatoires qui permettent de conclure à une propagation du rhumatisme au myocarde lui-même. Parfois, même sans envahissement concomitant de l'endocarde ou du péricarde, le cœur se met à battre plus rapidement, plus violemment ; chaque contraction cardiaque a tendance à soulever en masse toute la région précordiale ; l'aire cardiaque s'agrandit par suite de l'hypertrophie et de la dilatation du cœur. Cet état d'éréthisme cardiaque (cœur tumultueux) s'accompagne de dyspnée plus ou moins intense, exagérée par le moindre mouvement ; il existe une légère congestion des bases ; de l'hépatomégalie et parfois des œdèmes peuvent apparaître ; les pressions systolique et diastolique ont tendance à baisser ; bientôt l'état général s'aggrave, la température s'élève, le facies devient pâle, les lèvres violacées ; l'amaigrissement est rapide, l'anorexie complète ; l'agitation, fréquente au début, fait suite à une véritable torpeur entrecoupée de délire ; les sueurs, une diarrhée fréquente, fétide, des vomissements alimentaires ou bilieux épuisent le malade et contribuent à assombrir le tableau clinique. Cet état dure des semaines, mais, d'une façon générale, la myocardite rhumatismale grave aiguë, précoce, a une évolution relativement rapide ; le plus souvent les signes d'insuffisance cardiaque s'exagèrent, les phénomènes généraux ne s'amendent pas et, quoi qu'on fasse, le malade meurt de collapsus par asthénie cardiaque, d'œdème pulmonaire, d'embolies ou d'asystolie progressive, malgré tous les traitements institués (2).

L'observation suivante illustre bien cette variété de myocardite.

OBSERVATION I. — Le 6 mai 1923, nous voyons, en consultation avec son médecin traitant, la jeune A. D..., âgée de vingt-quatre ans, malade depuis deux mois et soignée, depuis le début de sa maladie, par deux autres confrères pour fièvre typhoïde. Cette jeune fille, qui avait toujours joui d'une excellente santé, est prise, vers le début de mars, de phénomènes fébriles accompagnés d'une grande lassitude, d'insomnie, d'anorexie complète avec selles diarrhéiques fétides. Mise au lit aussitôt avec le diagnostic de dothiénentérie et soumise à une thérapeutique adéquate, son état reste stationnaire pendant plusieurs semaines. L'état général de la malade devenant cependant de plus en plus précaire, le médecin traitant justement alarmé nous prie de voir avec lui la jeune A. D...

Voici le résultat de notre examen :

La malade est dans un état de maigreur extrême, son facies est pâle, plombé, ses yeux excavés, mi-clos, largement cernés. Profondément abattue, dyspnéique (24 inspirations à la minute), se mouvant dans son lit avec difficulté, elle répond mal et lentement à nos questions, elle s'intéresse peu au monde extérieur et retombe aussitôt, après chaque réponse, dans un état de torpeur dont on ne la tire que péniblement. La langue est saburrale, brune, sèche, les dents sont recouvertes d'un enduit fuligineux. Le soulèvement en masse de toute la région précordiale, à chaque systole, attire notre attention ; à la palpation il n'y a pas de frémissement, mais la main perçoit la sensation de soulèvement que nous a donnée la vue. La percussion nous permet de constater une augmentation de l'aire cardiaque débordant à droite du sternum. La pointe bat fortement dans le cinquième espace intercostal. A l'auscultation, il n'existe ni souffle, ni frottement ; les bruits du cœur sont seulement sourds à chacun des orifices. Les contractions cardiaques sont rapides, 120 à la minute, régulières ; l'auscultation pulmonaire ne présente rien de particulier en avant ; le foie déborde le rebord costal de quatre travers de doigt. Le ventre est

(1) R. LAUTIER, Myocardite infectieuse et insuffisance cardiaque (*Arch. des maladies du cœur*, octobre 1922).

(2) WEILL et MOURIQUAND (*Lyon médical*, juillet 1911) ont décrit la myocardite rhumatismale s'accompagnant de mort subite et se caractérisant histologiquement par l'infiltration leucocytaire surtout sous-péricardique avec dissociation segmentaire des fibres.

souple ; la rate n'est pas percutable. La malade qui, depuis quelques jours, évacue dans son lit, est souillée de matières d'un jaune clair, fétides. Aux membres inférieurs, léger œdème au niveau de l'articulation tibiotarsienne gauche. La palpation de cette articulation éveille une vive douleur. En arrière, aux deux bases pulmonaires, il y a de la congestion, plus marquée à gauche où les râles remontent jusqu'à l'angle de l'omoplate. Le pouls est petit, faible, dépressible. Les pressions sont au Pachon 12/7,5 ; à l'auscultatoire 11,5 M. ; la minima était indéterminable par cette méthode, les phénomènes acoustiques se faisant entendre même à 0. Au Riva-Rocci, 10,5 M.

La température prise régulièrement monte le soir entre 39° et 40° et descend le matin aux environs de 37°,8, 38°,2.

L'entourage nous apprend que la malade ne peut plus rien prendre en dehors de quelques infusions et qu'elle rejette presque tout ce qu'elle prend.

La lenteur de l'évolution, le caractère négatif des réactions sériques, les symptômes prédominant du côté de l'appareil cardio-vasculaire et l'existence d'une manifestation rhumatismale au niveau de l'articulation tibiotarsienne gauche, nous font éliminer le diagnostic de fièvre typhoïde et y substituer celui de myocardite rhumatismale aiguë grave *précoce* à pronostic particulièrement sévère.

Le traitement par la vaccinothérapie antirhumatismale conseillée par nous ayant été accepté par l'entourage et le médecin traitant, celui-ci fait dès le lendemain matin une première injection de 25 millions de corps microbiens (diplostreptobacille rhumatismal). Lorsqu'il vient, le surlendemain, pour faire la deuxième injection, soit 50 millions, il constate que la malade n'a présenté aucune réaction vaccinale, mais que sa température a commencé à baisser dès le lendemain de la première piqûre : le matin elle n'était plus qu'à 37°,5 et le soir elle n'avait monté qu'à 38°,6. La patiente a pu dormir, elle semble moins abattue, elle ne s'est plus souillée. La deuxième piqûre de vaccin est suivie d'une amélioration encore plus grande : vingt-quatre heures après, la température matinale est à 36°,9 et le soir ne dépasse pas 37°,6. Le cœur s'est subitement calmé, il n'existe plus de soulèvement de la région précordiale, il n'y a plus que 76 contractions à la minute, la dyspnée a complètement disparu. La malade, ayant bien dormi, s'est réveillée avec un facies normal, pouvant se remuer facilement et s'asseoir toute seule sur son lit; elle réclame à manger et prend, avec plaisir, sans troubles consécutifs, le petit déjeuner qui lui est présenté. Le surlendemain il n'existe plus rien du côté de l'articulation tibio-tarsienne gauche, le foie est redevenu normal, les râles de congestion ont disparu ; la malade a repris toute sa gaieté.

Cette amélioration continue et, un mois après le début de la vaccinothérapie, après une série de 5 injections de vaccin, la dernière dose injectée étant de 125 millions de corps microbiens, la malade part à la campagne pour parfaire sa convalescence.

A l'heure actuelle, c'est une superbe jeune fille, en parfait état, n'ayant gardé aucune séquelle de sa myocardite rhumatismale aiguë.

b. Myocardite grave aiguë tardive. — Dans cette variété, les accidents circulatoires éclatent chez un malade ayant eu déjà antérieurement une ou plusieurs crises de rhumatisme, dont il avait guéri, en gardant comme séquelle une lésion orificielle consécutive à une endocardite. Sous l'influence d'une nouvelle poussée rhumatismale, parfois légère, éclatent, sans nouvelle atteinte de l'endocarde ou du péricarde, tous les signes d'une myocardite grave aiguë dont la marche clinique est calquée sur celle du type précédemment décrit :

Gallavardin (1) en a rapporté un exemple très net :

C'est l'histoire d'un enfant de sept ans qui eut deux atteintes de rhumatisme articulaire aigu, l'une un an, l'autre six mois auparavant, accompagnée de chorée et d'endocardite ayant entraîné une insuffisance mitrale. A la suite d'une nouvelle atteinte de rhumatisme, très légère, cet enfant présente de l'amaigrissement, de la pâleur très marquée de la face, des vomissements, des crises de tachycardie paroxystique avec 240 pulsations, des douleurs précordiales d'une grande intensité. La mort survint, un mois et demi après le début de ces accidents, sans asystolie, dans un accès douloureux. A l'examen anatomique, l'auteur ne trouva aucune lésion péricardique, ni récente, ni ancienne ; il constata une endocardite chronique limitée de la valve mitrale postérieure donnant lieu à une insuffisance mitrale pure, légère, sans aucun rétrécissement. Il n'y avait ni sclérose des cordages tendineux, ni poussée d'endocardite récente.

L'observation suivante peut être rapprochée de celle de L. Gallavardin.

OBS. II. — Le 2 décembre 1922, nous voyons pour la première fois la jeune R. C..., âgée de douze ans. Depuis l'âge de six ans cette enfant fait une crise annuelle de rhumatisme avec cette particularité intéressante au point de vue clinique et doctrinal que les manifestations rhumatismales alternent avec la chorée. Chaque crise dure six à huit mois ; la convalescence de l'une n'est pas plutôt terminée qu'une autre recommence. A l'une de ses poussées de rhumatisme, à l'âge de huit ans, la jeune R. C... a fait une endocardite dont l'évolution rapide a passé inaperçue, et c'est en dehors d'une des crises qu'une insuffisance mitrale fut diagnostiquée par un confrère.

Malgré tous les traitements institués, il a été impossible de débarrasser cette enfant de cette infection rhumatismale. La dernière atteinte remonte au mois d'octobre 1922, trois mois par conséquent avant notre premier examen ; la malade est reprise de douleurs rhumatismales siégeant plus particulièrement aux articulations des membres inférieurs, petites et grandes ; mais, alors que, d'ordinaire, chaque crise ne s'accompagnait que d'une atteinte relativement légère de l'état général, la dernière prend dès le début un caractère virulent tout particulier. L'enfant en effet devient anorexique, présente des

(1) L. GALLAVARDIN, Contribution à l'étude de la myocardite rhumatismale (*Lyon médical*, 5 avril 1908).

sueurs abondantes, maigrit rapidement, perd le sommeil en même temps qu'apparaît la dyspnée et que son cœur présente une grande agitation. Bientôt l'état s'aggrave. C'est alors que nous voyons la jeune R. C... Elle est très amaigrie, son facies est pâle, ses lèvres cyanosées. Profondément abattue, dyspnéique, elle fait entendre une plainte continuelle, les vaisseaux du cou sont animés de battements précipités. Un soulèvement de la région précordiale, à chaque contraction cardiaque, est perceptible à la vue et au palper ; pas de frémissement, l'aire de matité cardiaque est augmentée et la pointe est abaissée et déviée en dehors. Le cœur bat à 132 à la minute. A l'auscultation, il existe un gros souffle systolique mitral se propageant un peu partout et perceptible en arrière. Le foie n'est pas augmenté de volume, il n'y a pas de râles aux bases pulmonaires ; rate normale, ventre souple, non douloureux. Vive douleur au niveau des muscles de la face antérieure de la cuisse droite, mais c'est surtout au niveau de l'épaule gauche et des pectoraux que siègent les phénomènes douloureux. Ils imposent à la malade le décubitus latéral gauche, tête inclinée sur l'épaule gauche, et les moindres mouvements lui arrachent des cris. Du côté de l'appareil digestif, l'entourage nous signale une anorexie complète, des nausées, de la constipation. Les nuits sont mauvaises, agitées ; il existe une fièvre continue 38° : le matin, 39° à 39°,5 le soir. Pressions basses au Pachon, indéterminables au niveau du poignet ; au bras nous trouvons 11,5/7 ; pouls régulier.

Devant ce tableau clinique, nous portons le diagnostic de myocardite rhumatismale grave aiguë *tardive*.

Le 3 décembre, nous faisons une première injection de 25 millions de corps microbiens. Dans la nuit suivante, la fièvre monte à 40° ; l'agitation est extrême, mais le lendemain il y a une légère sédation de la fièvre et des phénomènes douloureux, et la deuxième nuit après la piqûre la malade peut dormir. A son réveil, un changement considérable se manifeste dans son état. Sa température est redevenue normale ; les douleurs du côté gauche et de la cuisse droite ont entièrement disparu, la dyspnée n'existe plus ; elle demande avec une telle insistance son déjeuner que sa mère, malgré ses craintes, lui donne une tasse de chocolat, avec du pain, qu'elle mange avec grand appétit. Le 5 décembre à 11 heures, nous constatons nous-même la transformation qui s'était produite en quarante-huit heures : notre malade est assise dans son lit, coquettement parée, souriante, le teint clair, l'œil vivant, respirant normalement. Le pouls ne bat plus qu'à 84 ; le cœur a repris son calme, la main appliquée sur la région précordiale ne ressent plus que le soulèvement de la pointe d'un cœur normal ; le souffle systolique mitral seul ne s'est pas modifié. La deuxième injection de vaccin est faite à la dose de 50 millions de corps microbiens, elle n'entraîne aucune réaction. Le soir de cette piqûre, la température est presque normale : 37°,5. Les jours suivants, le thermomètre ne dépasse pas 36°,4 le matin et 37° dans l'après-midi. L'état général de la malade s'améliore si rapidement que, quinze jours après le commencement de la vaccinothérapie, elle se lève et vient elle-même à notre cabinet de consultation pour se faire faire les autres piqûres de vaccin. Elle ne dépasse pas la dose de 200 millions. En 9 injections, faites en un mois, elle a repris toute son activité, joue, saute comme une enfant normale, sans aucune gêne, sous la surveillance craintive de sa mère habituée à la voir, depuis si longtemps, incapable de se livrer aux jeux de son âge.

II. **Myocardite grave subaiguë.** — Cette forme débute d'une façon moins brusque et évolue d'une façon moins dramatique, moins rapide, tout en gardant le même caractère de gravité.

On peut en rencontrer deux variétés : la forme grave subaiguë *précoce* et la forme grave subaiguë *tardive*.

*a. **Myocardite grave subaiguë précoce.*** — A l'occasion d'une première crise ou d'un accès survenant après plusieurs crises antérieures de rhumatisme articulaire aigu, ayant ou non entraîné une endo-péricardite, avec ou sans manifestation actuelle de propagation de l'infection rhumatismale à l'endocarde, se révèle un certain degré d'éréthisme cardiaque : soulèvement de la région précordiale à chaque contraction, tachycardie, extrasystoles, tachy-arythmie ; le pouls est faible, dépressible, les pressions systolique et diastolique sont plus basses qu'avant le début des accidents ; le malade présente de la dyspnée d'effort ou de décubitus, une congestion plus ou moins intense des deux bases, une hépatomégalie tantôt discrète, tantôt considérable, quelquefois de l'œdème des membres inférieurs, de l'oligurie. Il existe de la fièvre, mais pas très élevée, dépassant rarement 38°,5 le soir et 37°,5 le matin. Le facies est pâle, les lèvres plus ou moins cyanosées, mais l'état général est relativement bon, dans tous les cas beaucoup moins touché que dans la myocardite grave aiguë.

*b. **Myocardite grave subaiguë tardive.*** — Assez souvent les premières manifestations de cette variété de myocardite ne se montrent que plusieurs mois, plusieurs années après une ou plusieurs atteintes de rhumatisme articulaire ayant entraîné une lésion endopéricardique définitive, sans atteinte apparente du myocarde.

L'endocardite ou la péricardite ont évolué soit pendant, soit après la crise de rhumatisme comme des phénomènes sans gravité, n'entraînant aucune réaction au niveau du myocarde. La guérison décrétée, il reste bien, comme stigmate de l'endocardite, une lésion d'un des orifices cardiaques, origine d'une insuffisance ou d'un rétrécissement, mais le muscle, peu touché par l'infection devenue latente, s'est adapté aux nouvelles conditions dynamiques imposées par la lésion orificielle ; le muscle a compensé la lésion... il n'existe aucun trouble circulatoire, et la puissance de réserve du cœur est suffisante pour permettre au malade une existence normale ; parfois quelques vagues précautions hygiéniques, un traitement tonicardiaque d'entretien constituent son viatique.

Si dans quelques cas les choses restent dans cet

état jusqu'à la fin naturelle du sujet à un âge même très avancé, il arrive souvent qu'au bout d'un temps plus ou moins long, souvent après des années, sans raison apparente, le malade voit, brusquement, se manifester chez lui des signes d'insuffisance de son cœur : diminution du champ de réaction cardiaque, dyspnée d'effort, dyspnée nocturne, asthme et toux cardiaques, œdème malléolaire fugace. Progressivement tous ces symptômes s'exagèrent et arrivent ainsi à constituer le tableau clinique bien connu de l'hyposystolie, ou de l'asystolie, avec grands œdèmes, congestion des bases, épanchements, hépatomégalie, tachycardie, arythmies diverses, dilatation du cœur, etc.

Dans ces cas la fièvre n'est pas rare, mais non constante, irrégulière, peu élevée généralement. L'apparition de ces accidents était considérée autrefois comme l'aboutissant normal du surmenage imposé au muscle cardiaque par les lésions orificielles ; après une période de compensation, le malade entrait dans la période de décompensation. Cette conception mécanique de l'hyposystolie et de l'asystolie méconnaissait par trop le caractère infectieux du plus grand nombre des cas de déchéance du myocarde, déchéance dont la cause réelle réside, le plus souvent, dans le réveil de la virulence de l'infection rhumatismale demeurée latente pendant une durée plus ou moins longue.

Dans ces cas de myocardite grave subaiguë, sous l'influence du repos, du traitement par le salicylate de soude à hautes doses, les tonicardiaques, la révulsion ou la réfrigération précordiale, tout semble rentrer dans l'ordre et, dans la forme précoce, la convalescence du rhumatisme articulaire s'accompagne généralement de l'atténuation des accidents cardio-vasculaires. De cette atteinte de son myocarde le malade peut sortir avec un cœur plus ou moins diminué dans sa valeur fonctionnelle, mais largement capable d'assurer une bonne circulation générale et un genre de vie d'apparence normale surtout chez les enfants. Mais l'infection rhumatismale de ce cœur n'est qu'entrée ou revenue dans une période de latence dont elle sortira à une échéance plus ou moins éloignée pour entraîner une ou plusieurs nouvelles apparitions du syndrome d'insuffisance cardiaque dont le rétablissement deviendra de plus en plus long, de plus en plus difficile, de moins en moins complet, jusqu'au jour où le malade, entrant dans une période terminale d'asystolie irréductible, sera condamné à mener une vie misérable jusqu'au dénouement fatal. L'observation suivante représente l'un des types de cette forme de myocardite rhumatismale grave subaiguë.

OBS. III. — R... B..., trente-six ans, a une première atteinte de rhumatisme articulaire aigu à dix-huit ans, localisée aux membres inférieurs, la tenant trois mois au lit. Deuxième atteinte (membres inférieurs et supérieurs), à trente-trois ans, qui dure tout un hiver. Un confrère lui signale plus tard qu'elle a une insuffisance mitrale. A trente-cinq ans a une crise d'asystolie aiguë qui met ses jours en danger. Depuis est toujours très essoufflée au moindre effort, ne peut rien faire, est obligée de garder le repos le plus complet, dort mal la nuit, est fréquemment réveillée par des crises de dyspnée. Devant la persistance de cet état, malgré tous les toni-cardiaques qu'elle n'a cessé de prendre, elle vient nous consulter.

A notre examen, facies amaigri, pâle, lèvres cyanosées, dyspnée intense gênant la parole. Cœur tumultueux, rapide, 114 pulsations à la minute, soulèvement systolique de la région précordiale, pas de frémissement, aire de matité augmentée. A l'auscultation, souffle intense d'insuffisance mitrale, à large propagation, nombreux râles de congestion dans les deux poumons, en avant et en arrière, foie volumineux, douloureux au palper, pas d'œdèmes, pressions 15/10,5 au Pachon, 14/9,5 à l'auscultatoire et 13 au Riva-Rocci.

La malade accuse encore quelques phénomènes douloureux erratiques ; mouvement fébrile quotidien montant jusqu'à 37°,5-38°.

L'état de la malade ne s'améliorant pas malgré dix jours de repos absolu, de cure de réduction des liquides et de digitale, nous lui conseillons d'essayer le vaccin antirhumatismal.

La première injection est faite le 24 décembre 1923 à la dose de 25 millions. Aucune réaction locale. Dans la nuit qui suit la piqûre, la malade est fortement surprise de ne plus sentir battre son cœur ; au matin, le calme se continue ; elle se lève plus légère, circule mieux dans son ménage, peut se baisser sans gêne. Le 26 décembre nous constatons nous-même l'amélioration de son état.

Le cœur est devenu plus calme ; il bat à 78. Il n'existe plus de râles de congestion pulmonaire en avant et au niveau de la base droite ; seuls persistent quelques râles à la base gauche. Le foie a considérablement diminué de volume ; le facies est meilleur, les lèvres ne sont plus cyanosées.

Nous faisons une deuxième injection de vaccin à 50 millions. Le 29 décembre, la malade accuse une exacerbation des douleurs rhumatismales avec sensation de fatigue. Cœur toujours calme mais battant un peu plus vite, 84-90. Température 38°,1. Nous injectons une troisième dose de 75 millions. Cette piqûre n'entraîne aucune réaction ; les douleurs ont disparu, le cœur est resté calme. La malade a pu travailler dans son ménage, faire une promenade sans essoufflement, et sans fatigue, pouls à 84. Pressions au Pachon 14,5/10 ; à l'auscultatoire 13,5/8,5-9 ; au Riva Rocci 13.

Le 2 janvier 1924, quatrième injection de 100 millions de corps microbiens. La malade se sent de mieux en mieux ; pouls toujours à 84, le sommeil est meilleur, quelques râles de congestion aux deux bases.

Le 7 janvier 1924, cinquième piqûre de vaccin (125 millions). La fièvre persiste, toujours quelques douleurs vagues. Dyspnée presque nulle, malgré de longues promenades et activité déployée dans le ménage ; elle fait actuellement ce qu'elle ne pouvait plus faire depuis longtemps. Pouls à 78.

Le traitement est ainsi continué en augmentant la dose à chaque piqûre, de 25 millions de corps microbiens. La dose de 250 millions entraîne une réaction très vive, localement, et au niveau des articulations. En même temps, le cœur redevient agité, bat à 96, le foie augmente de volume, la dyspnée reparaît. La vaccinothérapie est suspendue du 9 février au 10 mars, mais l'état circulatoire reste sans amélioration malgré la reprise de la digitale.

Le 10 mars, reprise des piqûres de vaccin qui sont faites à raison d'une seule par semaine, à faibles doses : de 25 à 50 millions de corps microbiens. Dès la première injection de cette deuxième série, le cœur redevient calme : ses battements passent de 96 à 84. Les injections suivantes entraînent un ralentissement encore plus marqué : nous notons 80 le 22 mars, 70 le 2 avril, 64 le 3 mai.

Depuis, le pouls s'est maintenu entre 60 et 70. Parallèlement, tous les autres symptômes se sont améliorés : la dyspnée a disparu ainsi que les râles de congestion et l'hépatomégalie.

Grâce à cette faible dose de vaccin injectée jusqu'à fin juin, la malade a pu vivre dans un état d'eusystolie complète sans le secours de tonicardiaques et cela malgré la reprise d'une vie active.

*c. **Myocardite grave subaiguë des hypertendus.*** — Lorsque la myocardite rhumatismale frappe un sujet hypertendu, elle est le plus souvent subaiguë. Qu'elle soit précoce ou tardive, elle présente un début un peu particulier, fréquemment dramatique ou brusque. Alors que le malade jouissait d'une parfaite santé, en dehors de son hypertension, ou qu'il ne présentait que quelques très légers signes d'infection rhumatismale mis sur le compte de l'arthritisme ou de l'uricémie, il est brutalement arrêté par une crise d'angine de poitrine ou d'œdème aigu du poumon, par un violent accès d'asthme cardiaque nocturne, qui laissent, à leur suite, une insuffisance cardiaque plus ou moins intense, avec fléchissement des pressions maxima et minima.

D'autres fois le début est moins brutal, moins brusque. Au milieu du cortège symptomatique d'une poussée rhumatismale, apparaissent tous les signes d'une insuffisance cardiaque à évolution rapide ; la pression systolique a tendance à baisser, d'abord seule ; puis bientôt la pression diastolique baisse à son tour, en même temps que le cœur se dilate, qu'apparaît un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle ; le rythme régulier est entrecoupé d'extrasystoles ; de l'alternance vraie peut être observée ; les bases se congestionnent, les plèvres peuvent devenir le siège d'un hydrothorax et le foie peut s'hypertrophier au fur et à mesure que le myocarde devient plus insuffisant ; la dyspnée, continue, empêche parfois le décubitus. Arrivée à cette période d'hyposystolie ou d'asystolie, la maladie évolue sans presque de rémission, et la déchéance progressive du myocarde, malgré les traitements, conduit le patient à une fin misérable.

Voici l'observation d'un malade ayant présenté cette forme de myocardite subaiguë des hypertendus.

Obs. IV. — T. S..., soixante-quinze ans, homme de lettres, artério scléreux, hypertendu depuis plus de vingt ans. Pressions au Pachon dans ces dernières années 28/14 ; souffre depuis très longtemps de manifestations rhumatismales myo-articulaires qui ont résisté à tous les traitements. Considéré comme arthritique et uricémique, il a été examiné par un grand nombre d'excellents cliniciens d'un peu partout. Jamais on n'a trouvé la moindre lésion à son cœur. Depuis quelque temps ses manifestations rhumatismales deviennent plus pénibles, plus tenaces et il constate qu'il a un peu de dyspnée à la marche, à l'effort. Durant cette période, les pressions ont tendance à diminuer légèrement et se fixent aux environs de 25/13 au Pachon.

Un jour, il est brusquement pris de troubles gastro-intestinaux, diarrhée fétide, vomissements avec fièvre élevée (38°,5-39°), abattement général, exacerbation des phénomènes douloureux myo-articulaires. Au bout de trois semaines tout semble rentrer dans l'ordre, mais le malade sort de cette crise très diminué physiquement et cérébralement. Mis à un régime sévère, dans le but de maintenir en équilibre les fonctions digestives restées anormales, le malade ne fait que s'affaiblir et continue à avoir de la fièvre et à souffrir de rhumatisme à manifestations erratiques. Cet état s'aggravant rapidement, un souffle mitral ayant été constaté par son médecin traitant sans que sa date d'apparition puisse être précisée, la dyspnée devenant plus intense au fur et à mesure que les bases pulmonaires se congestionnent et que les pressions baissent malgré toutes les médications cardiotoniques, nous sommes appelé à voir le malade.

A ce moment, ses pressions sont au Pachon 12/8, le cœur bat à 96, présente des extrasystoles nombreuses et soulève fortement la paroi thoracique à chaque contraction. A la palpation, pas de frémissement ; il existe un souffle systolique mitral à large propagation même dorsale, à maximum au niveau de la pointe, battant dans le sixième espace intercostal. Les bases pulmonaires en avant et en arrière sont fortement congestionnées et les râles en arrière remontent jusqu'au-dessus de l'angle de l'omoplate, à droite aussi bien qu'à gauche. Le foie est légèrement augmenté de volume, rate normale, ventre souple, selle journalière, fétide, grâce à un lavage intestinal. Manifestations rhumatismales au niveau des membres inférieurs, des muscles de la nuque et de l'hémithorax gauche. Température 38°,5.

Tenant compte du long passé rhumatismal du malade, de la poussée subaiguë survenue quatre mois auparavant, accompagnée de troubles gastro-intestinaux, ayant marqué le début des accidents graves cardio-vasculaires, nous portons le diagnostic de myocardite rhumatismale subaiguë survenant chez un artérioscléreux hypertendu et ayant entraîné un rapide fléchissement de la valeur du myocarde : chute brusque des pressions et apparition d'une insuffisance mitrale fonctionnelle.

Devant la gravité du pronostic et l'échec des thérapeutiques cardio-toniques instituées avant nous, nous proposons l'essai de la vaccinothérapie antirhumatismale.

La première piqûre de vaccin antirhumatismal, à la

dose de 25 millions de corps microbiens, ne détermine aucune réaction, mais la deuxième à 50 millions détermine un réveil des phénomènes douloureux dans tous les membres : consécutivement à cette injection, le cœur devient plus calme, bat à 84 et la pression se relève rapidement et de 12/8 passe à 15/9, les râles de congestion diminuent en même temps que la dyspnée s'atténue.

Sous l'influence des autres piqûres, faites tous les trois, quatre, puis cinq jours, en augmentant chaque fois la dose de 25 millions de corps microbiens, les pressions s'élèvent de plus en plus et finissent par atteindre au Pachon 17-19/11-13 suivant les jours. Le souffle mitral reste sans changement, les douleurs rhumatismales s'atténuent puis disparaissent, les bases se décongestionnent et le pouls bat régulièrement aux environs de 72-78. Le malade n'est plus dyspnéique, il peut se lever, commence à marcher progressivement puis à faire une promenade journalière. La température cède également au traitement et aux doses de 200 à 250 millions elle a totalement disparu.

L'arrêt trop précoce du traitement entraîne un retour des accidents un mois après, mais une nouvelle reprise de la vaccination antirhumatismale a bientôt fait de rétablir un équilibre cardio-vasculaire parfait, qui se maintint plusieurs années, grâce à l'injection d'une faible dose d'entretien de vaccin antirhumatismal.

III. Myocardite rhumatismale bénigne. — Le début de la myocardite rhumatismale bénigne est insidieux et passe généralement inaperçu et, à la période d'état, les symptômes doivent en être minutieusement recherchés pour la déceler. On a généralement affaire à un sujet présentant tous les signes extérieurs d'une excellente santé. Il vient consulter le plus souvent pour phénomènes douloureux plus ou moins erratiques, rhumatoïdes, mais tenaces, persistants, mis sur le compte de l'arthritisme. Il souffre ainsi, parfois, depuis de longues années ; ses douleurs n'ont jamais été assez fortes pour l'arrêter, mais leur persistance finit par gâter son existence, le rendre neurasthénique et diminuer sa puissance de travail. Mis en observation, on remarque qu'il présente parfois un léger mouvement fébrile, le plus souvent il est apyrétique. De bon appétit, il présente cependant quelques troubles du côté de l'intestin ; il a des alternatives de diarrhée et de constipation ou se plaint parfois de constipation opiniâtre ; ses matières sont souvent pâteuses ; il a une, deux ou trois selles journalières, plutôt fétides, de coloration tantôt foncée, tantôt jaune clair. Un interrogatoire serré permet d'établir la concordance du début des troubles intestinaux avec l'apparition des phénomènes douloureux. L'examen somatique permet de découvrir un certain degré d'éréthisme cardiaque ; quelques exercices décèlent un cœur légèrement insuffisant, ce que les précisions du malade à ce sujet ne font que confirmer. Il a, en effet, remarqué que depuis quelques mois son champ de réaction cardiaque a légèrement diminué ; mais une sage adaptation, volontaire ou spontanée, réflexe, à la capacité fonctionnelle de son cœur, lui a permis de n'en pas être assez gêné pour s'en inquiéter.

Quelquefois on a affaire à un sujet dont les signes d'insuffisance cardiaque ont été assez marqués pour qu'ils incitent le malade à venir se consulter pour être renseigné sur leur cause et le traitement à suivre pour en être débarrassé. Dyspnée d'effort, congestion pulmonaire de décubitus, tachycardie légère, palpitations, tels sont en général les symptômes de la myocardite légère que présente le malade. Dans ses antécédents on retrouve des phénomènes douloureux plus ou moins discrets d'arthritisme, d'uricémie, dont le début a coïncidé avec l'apparition de troubles intestinaux : selles pâteuses, fétides, ou constipation opiniâtre.

Les observations suivantes illustrent bien cette forme de myocardite rhumatismale légère.

Obs. V. — A. R..., quarante-cinq ans, docteur en médecine, a eu 1913 ses premiers accidents rhumatismaux sérieux, localisés aux deux articulations coxo-fémorales, qui l'éloignent pendant six mois de l'exercice de sa profession. Antérieurement, depuis deux ou trois ans, il a constaté quelques phénomènes douloureux, les uns erratiques et fugaces, les autres plus gênants et plus tenaces au niveau du gros orteil gauche dont le début a coïncidé avec un changement marqué dans ses fonctions intestinales ; alors qu'autrefois ses selles étaient toujours normales, bien moulées, elles deviennent brusquement pâteuses et très fétides. Dans le même temps notre confrère constate que sa capacité fonctionnelle cardiaque diminue ainsi que son appétence au travail cérébral ; progressivement, il est obligé de suspendre l'usage de la bicyclette, de ne se livrer à la marche qu'avec modération, le moindre effort entraînant chez lui de la dyspnée. Il constate également que son cœur bat plus fortement que normalement : il sent son cœur et, dans le décubitus, cette sensation est encore accrue ; dès cette époque, il remarque quelques extrasystoles. N'ayant jamais pu se livrer à aucun genre de sport violent, même durant sa jeunesse, à cause de la faiblesse relative de son cœur, il n'attache pas une grande importance à tous ces phénomènes et continue son travail jusqu'à la crise rhumatismale qui l'arrête en 1913. Malgré tous les traitements, les phénomènes douloureux persistent. Ils finissent cependant par s'atténuer et permettre, au prix de souffrances plus ou moins vives, la reprise de l'exercice de la médecine. En 1914, au moment de la guerre, il n'est pas guéri, mais il part faire son devoir, toujours poursuivi par ses douleurs. Il peine ainsi jusqu'en 1916, époque à laquelle une poussée rhumatismale plus vive, accompagnée de signes d'insuffisance cardiaque plus marquée, exige son évacuation puis sa réforme au bout de six mois de séjour à l'hôpital.

En 1923, le pouls est à 96, il existe de la dyspnée au moindre effort, des extrasystoles fréquentes et pénibles ; les phénomènes douloureux rhumatismaux prennent un tel caractère d'acuité et de ténacité, en se localisant surtout dans les membres inférieurs, que, devant la menace d'être entièrement arrêté, il se décide à tenter la

vaccinothérapie antirhumatismale, toutes les autres médications essayées ne lui donnant qu'un soulagement momentané. Il fait deux séries d'injections de vaccin antirhumatismal séparées par une période de repos d'une durée d'un mois. Voici le résultat qu'il nous écrit avoir obtenu de son traitement :

Première injection de 25 millions non douloureuse, n'entraîne aucune réaction locale, mais une légère excitation cérébrale, durant la nuit qui suit la piqûre : aucun changement dans les phénomènes douloureux et l'éréthisme cardiaque.

Deuxième injection de 50 millions quarante-huit heures après : aucune réaction ; le lendemain, au réveil, constatation d'une diminution très nette des phénomènes douloureux, disparition de la perception des mouvements cardiaques, sensation de bien-être, besoin d'activité.

Les jours qui suivent, possibilité de marcher sans gêne, sans dyspnée ; matières moulées non fétides, 78-80 pulsations à la minute, plus d'extrasystoles.

Troisième injection (75 millions) trois jours après : légère réaction locale, exacerbation des phénomènes douloureux pendant vingt-quatre heures. Le surlendemain de la troisième piqûre toute douleur a pour ainsi dire disparu ; reprise nette du goût au travail cérébral ; disparition de la sensation de fatigue.

Quatrième et cinquième injections de 100 et 125 millions : état parfait, montée des côtes et des escaliers sans dyspnée, plus de douleurs.

Suspension du traitement pendant un mois. Réapparition de quelques douleurs dans le gros orteil, les muscles du cou, céphalée ; dyspnée legère. Reprise du traitement par les mêmes doses : les douleurs et la dyspnée disparaissent à la première piqûre. Arrêt à la cinquième de cette deuxième série de vaccinothérapie.

Depuis, santé parfaite, selles normales, cœur parfaitement calme, suffisant, permettant excursions en montagne, tennis qui avaient toujours été impossibles.

Obs. VI. — Mme L. B..., soixante-deux ans, vient se consulter pour phénomènes douloureux dont le début remonte à quinze ans. Les douleurs siègent au niveau des masses lombaires avec irradiation en ceinture, aux membres inférieurs, plus particulièrement à la cuisse gauche, empêchant depuis longtemps la position couchée sur le côté. Elles sont pénibles par leur continuité ; elles ont résisté à tous les traitements suivis par la malade. Depuis cinq ou six ans elle est également très dyspnéique, même au repos ; sa marche est devenue difficile au point de l'obliger à s'appuyer au bras de quelqu'un et de s'aider d'une canne.

A l'examen, facies violacé ; il n'existe aucun bruit anormal aux orifices du cœur qui bat à 96 et présente une aire élargie ; le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes ; il existe des râles de congestion aux deux bases, surtout à gauche où ils remontent jusqu'à l'angle de l'omoplate. Pressions au Pachon 17/10. Constipation opiniâtre. La première injection de vaccin de 25 millions de corps microbiens n'entraîne ni réaction ni amélioration, mais, dès la deuxième injection (50 millions), la malade accuse un mieux sensible : elle marche plus facilement, sa dyspnée a beaucoup diminué, elle peut se coucher sur le côté gauche. Par ailleurs, elle ne ressent que peu de douleurs. Le cœur est plus calme : 84 pulsations à la minute. Il ne reste plus que trois ou quatre râles à la base gauche ; selles normales.

Après la quatrième injection (100 millions) la malade ne souffre plus du tout. Elle peut marcher facilement, faire de longues promenades sans être essoufflée. Il n'existe plus qu'un ou deux râles à la base gauche. Pouls à 78.

Après la sixième injection (150 millions) la malade n'a toujours plus de dyspnée, elle se sent très bien et a constaté que ses urines sont devenues très claires alors qu'avant le traitement elles laissaient un dépôt considérable d'acide urique.

Après la neuvième injection (225 millions), état parfait ; plus de douleurs, plus de dyspnée malgré de longues marches et des excursions en pays escarpés. Le pouls est à 72. Les pressions 16/9 au Pachon. Il n'existe plus de râles aux bases.

Le traitement est arrêté à la dose de 250 millions, soit après dix piqûres de vaccin.

Obs. VII. — Mme A. E..., quarante-six ans, vient se consulter parce que, depuis deux ans, elle souffre de douleurs musculaires siégeant au niveau de la face antérieure du thorax, dans le dos, dans le membre supérieur gauche. A la marche, et à la montée, dyspnée et palpitations ; alternatives de diarrhée et de constipation remontant au début de ces troubles.

A l'examen, rien d'anormal au niveau de l'appareil cardio-pulmonaire, en dehors d'un léger état d'éréthisme cardiaque et d'extrasystoles sporadiques. Les muscles du cou, les masses musculaires du bras gauche, la paroi thoracique et les muscles du dos sont très douloureux. Pressions 14,5/9,5 au Pachon, 14/9 à l'auscultatoire : pouls à 102. Température normale.

La malade supporte très bien sa première injection de vaccin antirhumatismal : pas de réaction ; au contraire, elle est calmée dès la première nuit. Réveil des douleurs quarante-huit heures après ; pouls à 90.

La deuxième injection de 50 millions exagère les douleurs pendant quelques heures, mais cette réaction douloureuse est suivie d'une sensation de bien-être qui persiste : le pouls est à 96.

La troisième injection (75 millions) n'entraîne aucune réaction ; les douleurs ont entièrement disparu.

Les quatrième, cinquième et sixième injections sont très bien supportées : la malade se sent très bien, son cœur est calmé, bat à raison de 84 contractions à la minute. Elle peut marcher longuement, sans fatigue, sans dypsnée et sans souffrir.

Dose maxima injectée : 150 millions de corps microbiens.

Si nous n'avions craint d'en rendre la lecture fastidieuse, nous aurions pu multiplier les observations contenues dans ce travail ; nous avons pu en effet en recueillir, jusqu'à ce jour, plus de cinquante : tous nos malades ont été traités avec le même succès. Nous n'avons eu à enregistrer un insuccès de la vaccinothérapie que lorsque l'état des lésions du myocarde étaient trop avancées pour que la vaccinothérapie puisse agir sur elles. Nous devons à la vérité de dire que ces insuccès furent une infime minorité.

Résultats de la vaccinothérapie de la myocardite rhumatismale.. — De l'examen critique des observations que nous venons de

rapporter, il nous reste à dégager un certain nombre de faits d'une haute portée pratique.

D'une façon générale, nous pensons avoir démontré la possibilité de traiter, par un vaccin antidiplostreptobacille rhumatismal, les localisations myocardiques de l'infection rhumatismale. Alors que, jusqu'à ce jour, la thérapeutique cardiaque s'était bornée à administrer, suivant des modalités variables avec les cliniciens, la gamme des médicaments catalogués sous la dénomination de toniques du cœur, nous avons pensé qu'il était possible de faire bénéficier cet organe, lésé par l'infection rhumatismale, des progrès de la vaccinothérapie. Notre expérimentation clinique nous démontra le bien fondé de cette hypothèse en nous permettant de constater que, loin d'être réfractaire à la vaccinothérapie, le cœur y était au contraire particulièrement sensible. A la médication toni-cardiaque, si souvent inefficace et insuffisante, nous avons substitué la vaccinothérapie qui, dans les cas de myocardite rhumatismale que nous avons pu observer, nous a donné des résultats remarquables, même chez des malades arrivés à la période d'asystolie irréductible, réfractaire à la digitale et à ses succédanés.

Rappelons que la jeune A. D... (Obs. I) présentait une myocardite rhumatismale grave aiguë et que son état commandait un pronostic très sévère ; victime d'une erreur de diagnostic, rendu particulièrement difficile par le caractère discret des manifestations rhumatismales articulaires, la malade courait à une fin prochaine. La première injection de vaccin rhumatismal entraîna une amélioration manifeste de l'état général et la deuxième injection, faite quarante-huit heures après, sembla réellement sidérer l'infection et rendre au cœur son calme et sa capacité fonctionnelle. En soixante-douze heures, il n'existait plus d'éréthisme cardiaque et les pulsations de 120 tombaient à 72. Cette action du vaccin antirhumatismal sur la tachycardie de la myocardite rhumatismale est un fait constant : nous l'avons toujours observé aussi troublant dans sa précocité et sa persistance.

Dans notre observation II (R. C...) le résultat fut obtenu après la première piqûre de vaccin qui fit tomber le pouls en quarante-huit heures de 132 à 84.

Dans l'observation III (R. B...) le ralentissement du pouls se produisit également après la première piqûre : dans la nuit qui suivit, de 114 le pouls passa à 84-90, pour, dans le cours du traitement, arriver à 60-70.

En même temps que, sous l'influence de la vaccinothérapie, la tachycardie de la myocardite rhumatismale se calme, l'état d'éréthisme du cœur disparaît et cela aussi rapidement (Obs. I, II, III, etc.) ; chez notre malade de l'observation III, l'état d'éréthisme cardiaque était, avant le traitement, malgré le repos, la digitale, le régime sévère de réduction des liquides, d'une intensité telle qu'il la gênait dans le jour et empêchait le repos nocturne. Dès la nuit qui suivit la première piqûre de vaccin, elle fut véritablement affolée de constater qu'elle ne sentait plus son cœur : elle le pensait arrêté et eut peur de mourir !

La *myocardite rhumatismale grave aiguë*, si décevante au point de vue thérapeutique et dont l'évolution est si souvent fatale en quelques semaines, s'est brusquement arrêtée sous l'influence du vaccin antirhumatismal et s'est terminée dans nos observations I et II par une guérison complète avec retour d'une capacité fonctionnelle cardiaque parfaite en l'espace d'un mois, sans le secours d'aucune autre médication. Dans la forme subaiguë le résultat, bien que remarquable, ne semble pas être aussi complet : dans l'observation III il n'y a pas eu de véritable *restitutio ad integrum* de la fonction cardiaque comme dans les observations I et II. Cela tient, pensons-nous, à ce que dans l'observation III nous avons eu affaire à une malade dont le cœur avait été depuis longtemps gravement touché, et que les lésions de myocardite, trop anciennes, avaient entraîné une dégénérescence assez profonde des fibres cardiaques pour qu'une régénération complète soit devenue difficile, sinon impossible. Il n'en reste pas moins acquis que, même dans ces cas d'hyposystolie ou d'asystolie irréductibles par les procédés thérapeutiques classiques, il est possible, grâce à la vaccinothérapie, d'obtenir un état d'eusystolie compatible avec une vie relativement active.

Lorsque la *myocardite rhumatismale subaiguë* frappe un sujet *hypertendu*, le résultat qu'on peut attendre du vaccin anrirhumatismal est variable suivant que le malade est entré ou non dans la période de dilatation cardiaque. Tant que le cœur n'est pas dilaté, la vaccinothérapie donne des résultats aussi bons et aussi rapides que chez les sujets à pressions artérielles normales. Nous avons pu en recueillir plusieurs observations que nous n'avons pas rapportées dans ce travail parce qu'elles doivent faire l'objet d'une publication ultérieure. Tout ce que nous pouvons dire c'est que, dans ces cas, nos malades ont retiré un réel bénéfice du traitement par le vaccin antirhumatismal et qu'ils ont, en peu de jours, récupéré un

état circulatoire parfait, durable et compatible avec un genre de vie active, sans le secours d'aucune médication cardio-tonique.

Dès que le cœur de l'hypertendu est dilaté, que les signes de l'asystolie sont très marqués, qu'il existe de la congestion pulmonaire, de l'hydrothorax, de l'hépatomégalie, de la dyspnée de décubitus, des œdèmes et un fléchissement très marqué et rapide des pressions, manifestant une profonde déchéance du myocarde, on ne peut guère espérer de la vaccinothérapie antirhumatismale un retour complet de la capacité fonctionnelle du cœur.

Il est permis cependant, même dans ces cas désespérés, d'attendre du vaccin antirhumatismal des résultats encore appréciables. Sous son influence, il est possible de voir l'énergie cardiaque se réveiller, les pressions se relever, les œdèmes disparaître, la dyspnée s'atténuer, le décubitus redevenu possible permettre un repos réparateur. Cet état d'eusystolie relative peut durer de longs mois, autorisant une alimentation normale et un léger exercice ; pour le maintenir, il suffit d'injecter tous les huit à dix jours et quelquefois plus une dose d'entretien de vaccin de 25, 50 ou 75 millions de corps microbiens, comme nous l'avons fait chez notre malade de l'observation IV.

La *myocardite rhumatismale bénigne* procure les succès les plus faciles, les plus nombreux, les plus constants de la vaccinothérapie antirhumatismale.

Dans ces cas, tous les troubles des malades disparaissent très rapidement. Dès la deuxième injection de vaccin, le cœur redevient calme, le pouls normal et la capacité fonctionnelle du myocarde se rétablit entièrement sans nécessité d'aucune autre médication, d'aucun régime. Les observations V, VI, VII sont très démonstratives à ce sujet.

Technique de la vaccinothérapie de la myocardite rhumatismale. — Les règles de l'emploi du vaccin antirhumatismal dans la myocardite rhumatismale diffèrent peu de celles qui doivent être appliquées dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu ou chronique.

Il convient avant tout de ne pas oublier qu'il est d'une très grande activité et que, de même qu'une dose trop forte de vaccin ou une progression trop rapide peut entraîner une exacerbation des phénomènes douloureux du rhumatisme aigu ou chronique, de même une dose trop forte ou une progression trop rapide entraîne parfois une exagération de l'insuffisance cardiaque dans la myocardite rhumatismale. Dans ce cas, après avoir constaté l'amélioration rapide qu'entraînent les premières injections, on voit le myocarde fléchir de nouveau, l'éréthisme cardiaque reparaître, le nombre de pulsations augmenter et le tableau complet de l'hyposystolie ou de l'asystolie se reconstituer. Si cet accident se produit, il faut arrêter la progression de la vaccinothérapie, laisser reposer le malade pendant quelques jours et revenir à une dose de vaccin inférieure à celle qui a causé le retour des troubles cardio-vasculaires. Dans l'observation III, nous avons été par deux fois obligé de revenir aux faibles doses du début, et ce sont elles, en définitive, qui, longtemps continuées, à un intervalle de huit à dix jours, nous ont donné le résultat le plus parfait.

Le traitement doit donc commencer par une dose de début de 25 millions de corps microbiens ; la deuxième piqûre doit être de 50 millions et se faire quarante-huit heures après la première ; la troisième, de 75 millions, sera faite trois jours après la deuxième et ainsi de suite en augmentant chaque dose de 25 millions et en l'espaçant de plus en plus. L'observation minutieuse de l'état fonctionnel cardio-vasculaire permettra de suivre pas à pas son amélioration et de voir se manifester les premiers signes d'un retour en arrière qui annoncent qu'on a atteint une dose de vaccin trop élevée pour le malade et qu'il y a nécessité de revenir à une dose inférieure, optima, à laquelle on arrivera rapidement par légers tâtonnements, cette dose optima étant variable avec chaque sujet.

Cette difficulté, plus apparente que réelle, de la vaccinothérapie de la myocardite rhumatismale, ne se rencontre guère que dans les formes subaiguës qui renferment la plupart des cas d'hyposystolie ou d'asystolie irréductibles qui, avec la thérapeutique cardio-tonique classique, nécessitent du médecin traitant le plus de doigté, pour un résultat bien minime et trop souvent entièrement négatif.

La vaccinothérapie de la myocardite rhumatismale doit être poursuivie même après guérison apparente et disparition de tous les accidents, car il ne faut pas oublier combien l'infection rhumatismale est tenace et sujette aux récidives ; comme pour les manifestations myo-articulaires du rhumatisme, l'infection peut, sous l'influence de la vaccinothérapie, devenir latente, pour se réveiller et reprendre sa virulence à une échéance plus ou moins longue. Il convient donc de surveiller les malades guéris et de leur faire suivre un nouveau traitement au moindre réveil de l'infection rhumatismale que l'on évitera en injectant quatre à six fois par an une dose d'entretien de

vaccin de 25 à 50 millions soit sous la peau, soit dans les veines.

Malgré sa réelle activité, le vaccin anrirhumatismal est dénué de toxicité ; nous avons pu en faire un usage prolongé chez quelques-uns de nos malades sans aucun inconvénient ; aussi peut-on l'employer chez les enfants comme chez les adultes. Chez les enfants, nous conseillons seulement de commencer le traitement par l'injection des doses faibles de 5 à 25 millions.

Il nous reste à indiquer le rôle que doit jouer la médication cardio-tonique dans la thérapeutique de la myocardite rhumatismale que nous venons de voir si brutalement jugulée par la vaccinothérapie.

Disons d'abord qu'il n'existe aucune incompatibilité entre le vaccin antirhumatismal et les préparations de la série digitalique : plusieurs fois nous avons associé chez un même malade les deux thérapeutiques, mais nous devons avouer que jamais la digitale n'a paru apporter un appui réel au vaccin antirhumatismal, et les observations publiées dans ce travail ne rapportent que l'histoire de sujets chez lesquels la vaccinothérapie seule a été employée ; exceptionnellement la malade de l'observation III a pris de la digitale entre deux séries de vaccin, et durant le mois où elle resta sous l'influence seule de la médication cardio-tonique son état ne fut nullement amélioré ; la reprise de la vaccinothérapie quinze jours après cessation du traitement digitalique, seule, donna un résultat satisfaisant. C'est dire donc qu'un cœur insuffisant, réfractaire à la digitale, ayant subi l'action bienfaisante de la vaccinothérapie anrirhumatismale, peut demeurer encore réfractaire à la digitale même après l'amélioration des troubles.

Etudier comment agit le vaccin antirhumatismal nous entraînerait trop loin et dépasserait le but pratique de ce travail ; nous nous contentons d'apporter des faits, en assez grand nombre pour démontrer que la vaccinothérapie antirhumatismale donne des résultats remarquables dans la myocardite rhumatismale et nous permet d'entrevoir une ère nouvelle de thérapeutique et de prophylaxie des maladies du cœur.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les troubles dyspeptiques chez les tuberculeux pulmonaires.

ERLING SKOUGE (*Norsk Magasin for lægevidenskapen*, septembre 1930, p. 961) a étudié la sécrétion gastrique après repas d'épreuve chez 102 tuberculeux, à différents stades évolutifs. L'hyperacidité est la règle au début de l'évolution ; plus tard elle tend à faire place à de l'hypoacidité plus ou moins accentuée.

Cependant, chez la plupart de ces derniers sujets (17 sur 23) l'épreuve de l'histamine fit corriger cette impression . Quant aux 6 malades présentant une achylie même après injection d'histamine, d'autres causes associées, telles que l'alcoolisme, des lésions gastriques syphilitiques ou cancéreuses pouvaient l'expliquer.

Cliniquement, la perte de l'appétit, symptôme initial de la dyspepsie des tuberculeux, est sans rapport direct avec l'acidité gastrique. Ces troubles gastriques, beaucoup plus fréquents dans les tuberculoses « exsudatives » que dans les tuberculoses « fibreuses », s'accentuent peu au cours de l'évolution de la maladie et n'entraînent pratiquement jamais de lésions profondes de la muqueuse gastrique.

M. POUMAILLOUX.

Les troubles nerveux de la grande insuffisance hépatique. Essai clinique et pathogénique.

Parmi les troubles nerveux de la grande insuffisance hépatique, NOEL FIESSINGER, MICHAUX et HERBAIN (*Revue de médecine*, décembre 1930) attirent particulièrement l'attention sur les signes méningés qu'ils purent observer dans deux cas d'ictère grave venant terminer l'évolution de cirrhoses alcooliques.

Dans ce syndrome méningé, le liquide céphalo-rachidien se montre normal au point de vue albumine et cellules, mais présente toujours une augmentation notable des polypeptides. Cette polypeptidorachie intervient au moins pour une part essentielle dans la genèse des états nerveux, car à l'état normal elle ne dépasse pas quelques milligrammes par litre. D'autre part, elle n'existe pas dans les grandes insuffisances hépatiques qui ne s'accompagnent pas de syndrome méningé clinique. Plus encore que du taux absolu des polypeptides rachidiens, il faut tenir compte de l'élévation de l'indice d'insuffisance de clivage rachidien, c'est-à-dire le rapport entre l'azote polypeptidique et l'azote total.

L'augmentation des polypeptides du liquide céphalo-rachidien et particulièrement leur élévation relative par rapport à l'azote total non protéique semble éclairer le mécanisme de certains états méningés au cours de la grande insuffisance hépatique.

S. VIALARD.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES INFECTIEUSES EN 1931

PAR

M. Ch. DOPTER
Médecin général inspecteur,
Membre de l'Académie de médecine.

L'étude des questions relatives aux maladies infectieuses continue à attirer nombre de médecins, cliniciens, bactériologistes et parasitologistes dont chacun, à la faveur de l'observation journalière et du travail de laboratoire, vient apporter le fruit de ses recherches et contribuer ainsi à la construction de l'édifice imposant que représente cette branche passionnante de la médecine.

Etats typhoïdes.

La question des états typhoïdes semble, cette année, avoir peu tenté les chercheurs ; depuis que ces infections font l'objet de travaux intéressants, elle peut, il est vrai, paraître épuisée. Certains travaux cependant montrent qu'elle ne l'est pas encore, ne serait-ce qu'au point de vue de la thérapeutique spécifique.

En ce qui concerne l'étiologie microbienne, retenons les deux germes que Gastinel et Reilly (*Soc. de biologie*, 17 mai 1930) ont isolés par hémoculture ; l'un a pu être assimilé au paratyphique C d'Hirschfeld ; l'autre a paru lui en être très voisin. Les auteurs estiment que les bacilles paratyphiques C ne constituent pas un groupement homogène. Ces bacilles aberrants déterminent des syndromes infectieux dont le tableau clinique diffère quelque peu du syndrome habituel causé par les états typhoïdes.

Dans ce même cadre étiologique on peut faire rentrer les travaux du plus haut intérêt que poursuit Hauduroy depuis plusieurs années. Hauduroy (*Ac. de médecine*, 1er juillet 1931, et *Presse médicale*, 9 juillet 1931) en a condensé et fait connaître les résultats. Il a découvert que, sous l'influence du bactériophage, les bacilles typhiques et paratyphiques, à l'instar d'autres germes connus, pouvaient prendre une forme invisible et filtrante. Il indique les techniques longues et laborieuses qui lui ont permis d'obtenir à volonté ces formes dont il a observé et étudié l'évolution macroscopique et microscopique. Il les a trouvées chez les malades eux-mêmes, dans le sang et les selles des typhoïdiques ; leur présence a été également constatée dans les eaux polluées. Il a démontré en outre qu'il est possible d'obtenir la transformation complète de la forme invisible et filtrante en la forme visible et non filtrante; bref, le cycle évolutif s'est donc montré complet.

Chalier et Froment (*Journal de médecine de Lyon*, 5 juin 1930) ont fait connaître une nouvelle complication de la fièvre typhoïde : l'encéphalite typhique, qui paraît relativement fréquente. Son existence a été très rarement constatée jusqu'ici, cependant ; il est vrai qu'avant l'épidémie d'encéphalite léthargique, connue depuis peu, on ne soupçonnait guère le polymorphisme ni le caractère larvé du syndrome encéphalitique. Les auteurs ont constaté au cours de la fièvre typhoïde des symptômes indiscutables de cette lésion. Ils en décrivent toute une série de formes cliniques, depuis les formes psychiques pures la forme hémiplégique et aphasique, jusqu'à la forme cérébello-spastique et la forme convulsive. A côté de ces types nettement caractérisés, il y a place également pour les formes larvées : tels certains états méningés curables, certaines méningites puriformes aseptiques, telles les typho-psychoses qui revêtent plus ou moins le masque de l'aliénation mentale, telles aussi certaines formes sévères de typhus qui semblent relever d'une inflammation encéphalitique plus ou moins légère. Dans ces cas, l'état du liquide céphalo-rachidien, dont les modifications reflètent un état anatomique sous-jacent, est assez superposable à celui qu'on observe au cours de l'encéphalite épidémique.

Le Bourdellès a poursuivi (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 4 juillet 1930) l'étude que Arloing et Dufourt avaient déjà entreprise sur les résultats de l'intradermo-réaction aux filtrats culturaux typhiques et paratyphiques. Les résultats qu'il a obtenus ne semblent pas, du moins pour l'instant, devoir faire entrer la méthode dans la voie de la pratique, car si 27 sujets neufs ont donné des résultats positifs sur 48 adultes vaccinés, deux fois seulement la réaction fut négative ; les autres ont réagi dans des conditions très comparables à celles des non-vaccinés ; d'après l'auteur, les résultats obtenus sont en faveur, chez l'adulte, d'une hypersensibilité vis-à-vis des protéines typhiques et paratyphiques.

Au point de vue thérapeutique, signalons les heureux résultats obtenus par Trémolières et Tzanck par l'immuno-transfusion ; cette méthode, appliquée pour des hémorragies graves, ne se contente pas d'arrêter l'hémorragie pour laquelle elle a été appliquée avec du sang d'un donneur immunisé; elle transforme une fièvre typhoïde jusque-là sévère en une fièvre typhoïde bénigne qui évolue rapidement vers la guérison. Ces faits ont engagé les auteurs à l'utiliser systématiquement dans les formes graves et prolongées, indépendamment de toute hémorragie; elle hâte la défervescence, abrège la convalescence et prévient les rechutes. Ces faits ont été confirmés par Netter, P.-E. Weil, Rouillard, Audibert, Avierenos et Raybaud (*Soc. méd. des hôp.*, 7 et 14 novembre 1930). Mais pour obtenir ces résultats, il y a lieu, en certains cas, d'user de persévérance, et si une

première transfusion n'arrête pas l'hémorragie, il y a lieu de recourir à des transfusions successives, et de les réitérer tant qu'il existe le moindre espoir. D'après ces observations du plus haut intérêt, on peut conclure que, dans l'état actuel de nos connaissances, l'immuno-transfusion est le traitement de choix des hémorragies graves de la fièvre typhoïde.

Dysenterie bacillaire.

Une bonne étude a été faite par Homburger (*Journal des Praticiens*, 12 juillet 1930) sur les complications oculaires, urétrales et articulaires de la dysenterie bacillaire. Ces faits, qui en 1916 avaient fait l'objet d'un travail intéressant de N. Fiessinger, sont repris par l'auteur qui fait les remarques suivantes :

Ces complications peuvent survenir au cours des atteintes bien caractérisées comme aussi au cours des cas frustes. Elles apparaissent huit à quinze jours après l'infection intestinale : signes oculaires avec chémosis, écoulement urétral, arthrites (genoux, articulations tibio- et médio-tarsiennes, coudes, poignets ; les articulations sacro-iliaques et les articulations vertébrales sont généralement indemnes.

Le bacille dysentérique n'est pas décelable dans es exsudats qui se produisent en pareils cas ; seule la recherche des agglutinines dans le sang ou le liquide articulaire permet le diagnostic.

Toutes ces complications évoluent favorablement. Le traitement sérothérapique doit être complété par le traitement local des complications.

De Lavergne, Melnotte et Debenedetti (*Annales de l'Inst. Pasteur*, juin 1930) sont revenus sur la question assez discutée du séro-diagnostic de la dysenterie bacillaire. A leurs yeux, cette méthode mérite de sortir de l'oubli dans lequel elle était tombée, à condition d'être menée correctement, suivant les règles établies, et sous réserve d'éviter les causes d'erreur connues sur lesquelles on ne peut insister ici. Cette recherche leur a permis de déceler non seulement des formes avérées, mais aussi des formes frustes, comme aussi de faire les diagnostics rétrospectifs chez des sujets ayant présenté quelques mois auparavant des troubles intestinaux mal définis, que l'agglutination positive, bien que faible, les a autorisés à rapporter à la dysenterie bacillaire. Le séro-diagnostic est donc un bon procédé de diagnose ; sans s'opposer à la coproculture, il complète heureusement cette dernière quand elle est déficiente.

Violle (*Acad. de médecine*, juillet 1930) a apporté de nouvelles précisions sur la pathogénie de la dysenterie bacillaire. Les expériences lui ont démontré que l'intestin, tout en attirant à lui le bacille de Shiga inoculé en un point quelconque de l'organisme, a une tendance normale à l'y détruire. L'inoculation en un point limité de l'intestin détermine l'immunisation totale et générale, et tout le drame dysentérique se joue ainsi totalement et exclusivement au niveau de la paroi interne de l'intestin (attraction puis destruction des bacilles et immunisation de l'organisme).

Mélitococcie.

L'étude de la mélitococcie a suscité toute une série de travaux intéressants, surtout en ce qui concerne l'origine bovine de cette infection.

Depuis plusieurs années, la littérature étrangère signalait certains épisodes où l'origine caprine et ovine pouvait être éliminée, où au contraire l'origine bovine devait être incriminée. D'où discussion sur le rôle de l'avortement épizootique des bovidés dans l'étiologie de la fièvre ondulante humaine : d'où les travaux multiples de laboratoire destinés à comparer entre eux le bacille de Bang et *B. melitensis*.

Actuellement la question est entrée dans une phase décisive. Après les rapports établis au Ier *Congrès international de microbiologie* de juillet 1930 par Bang, Kling, Rinjard, Vernoin et la discussion qui leur fit suite, après les observations et recherches nouvelles qui furent publiées en même temps et depuis lors, l'origine bovine de certains cas humains de fièvre ondulante ne semble plus discutable.

Au demeurant, une série d'atteintes de cet ordre ont été observées dans le Jura par Ledoux et Baufle (*Acad. de méd.*, 14 octobre 1930), montrant ainsi que, même en France, cette étiologie ne pouvait être repoussée. Tous ces cas ont été constatés dans des villages ou des fermes où sévissait l'avortement épizootique des vaches, en des régions où la chèvre et la brebis sont rarissimes ou même ne sont pas élevées. Dans la plupart des cas, l'épizootie a frappé le cheptel du malade, et ce dernier avait donné aux vaches des soins vétérinaires à l'occasion de leur avortement ; parfois les malades avaient bu du lait cru de vaches atteintes et n'avaient jamais consommé de laitage de chèvre. Enfin les expertises bactériologiques (hémocultures et séro-diagnostic) donnèrent la signature du mal.

La question a été reprise dans son ensemble par Et. May (*Revue critique d'éthologie et de thérapeutique*, novembre 1930) ; Rouslacroix (*Sud médical et chirurgical*, 14 janvier 1931) a mis au point le rôle pathogène du *B. abortus* (Bang). Enfin, dans un rapport très complet, Netter (*Ac. de médecine*, 24 février 1931) a exposé l'état actuel de nos connaissances sur le sujet. Il a montré, entre autres, que, contrairement à ce qui se passe pour la fièvre ondulante consécutive à l'ingestion de lait de chèvre, la fièvre ondulante d'origine bovine parait être due, plutôt qu'à l'ingestion du lait de vache infectée, à la pénétration au niveau des téguments des agents pathogènes présents à la surface des organes dans la sécrétion vaginale qui suit l'avortement ou la délivrance, dans l'urine, dans les déjections. Le danger moindre du lait de vache que du lait de

chèvre tient sans doute à ce que celui des vaches infectées contient beaucoup moins de bactéries et que ces dernières ont un pouvoir pathogène réduit. D'ailleurs la virulence du bacille de Bang est très variable et paraît augmenter au cours des passages par l'organisme de la chèvre et du porc ; même en dehors de ces passages, elle croît ou décroît chez les vaches sous des influences au sujet desquelles on est encore mal renseigné.

Signalons ici les recherches de Hasley (*Journ. infectious diseases*, 1930, p. 430) qui a trouvé le *B. abortus* dans 10 échantillons sur 230 échantillons de lait cru, provenant de laiteries autorisées à Détroit (Michigan).

L'accroissement constant du nombre des atteintes mélitococciques dans l'espèce humaine est alarmant, et l'on se heurte, pour la prophylaxie, à de multiples difficultés, qui sont de nature à rendre celle-ci inopérante. Aussi, pour Dubois et Sollier (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, novembre 1930), la solution du problème paraît résider dans la vaccination des individus exposés à la contagion. Dans ce but, ils ont préparé un vaccin composé de trois souches de *Br. melitensis* (humaine, caprine, ovine) et deux souches de *Br. abortus* (bovine et porcine). Cultures tuées par chauffage à 70 degrés, contenant 2 milliards de germes par centimètre cube. On pratique trois injections de 1/4, 3/4 1 centimètre cube à huit à dix jours d'intervalle (au total 4 milliards de germes). Réaction locale surtout à la première injection, s'atténuant lors des deux suivantes ; réaction générale nulle ou peu marquée.

Cent onze sujets ont été ainsi vaccinés ; aucun d'eux n'a contracté, depuis trois à huit mois après la vaccination, la fièvre ondulante. Sur 36 non-vaccinés, 2 ont été atteints. Ces résultats encourageants méritent d'être retenus, et la méthode semble devoir être étendue.

Les auteurs estiment qu'elle doit être appliquée à toutes les personnes que leur profession oblige à prendre contact avec les animaux susceptibles d'être infectés.

Par ailleurs, Dubois et Sollier (*Acad. de médecine*, 29 juillet 1930) ont demandé que ces malades atteints dans l'exercice de leur profession bénéficient des avantages concédés par la législation aux victimes des maladies d'origine professionnelle. Ainsi sera résolu un problème d'hygiène et de solidarité sociales important pour les populations agricoles des régions infectées.

Au point de vue thérapeutique, les recherches continuent : Janbon et Rimbaut (*Soc. des Sc. méd. et biologiques de Montpellier*, décembre 1930) ont obtenu à la suite des injections intraveineuses de gonacrine en solution à 2 p. 100 à doses croissantes (maximum : 40 centigrammes) une défervescence rapide et définitive.

Par contre, Vedel et J. Vidal (*Ibid., novembre 1930*) ne se sont pas montrés satisfaits de ce procédé : deux résultats favorables sur dix ; les auteurs rapportent d'ailleurs un cas mortel. Ils ont utilisé avec succès le novarsénobenzol à doses croissantes dans 3 cas, où le résultat a été particulièrement favorable.

Fièvre exanthématique.

Voilà que le domaine de la fièvre exanthématiques de Marseille s'étend au delà des limites déjà connues. On savait son existence dans le midi de la France, en Tunisie, au Maroc, en Italie. Ricardo Jorge (*Bull. de l'Office international d'Hyg. publique*, mai 1930) a fait connaître qu'elle sévissait au Portugal et en Espagne. Une petite épidémie vient d'être décrite à Alger par G. Lemaire (*Presse médicale*, 31 décembre 1930) ; enfin G. Blanc et Caminopetros viennent de la signaler en Grèce (*Arch. de l'Institut Pasteur hellénique*, nos 3 et 4, 1931).

Déjà, durant les années précédentes, Olmer avait tout lieu de supposer que la tique du chien devait être l'intermédiaire entre l'animal et l'homme et que l'insecte devait servir d'agent inoculateur ; à ses yeux, la « tache noire » qu'on observe chez les malades devait correspondre au point d'inoculation. L'hypothèse est maintenant une réalité, car Durand et Conseil (*Acad. des sciences*, 26 mai 1930) ont apporté la preuve formelle de la transmission de l'infection par *Rhipicephalus sanguineus*. Brumpt a confirmé le fait en inoculant le produit de broyage de 100 tiques provenant de l'éclosion de nymphes recueillies à la fourrière de Marseille. Il estime même que cet insecte est vraisemblablement la seule tique capable de cette transmission.

Au demeurant, L. et H. Marçon (*Soc. de path. exotique*, 12 novembre 1930) ont tout récemment signalé le cas d'une atteinte survenue chez un sujet qui contracta l'infection après avoir reçu au niveau de la conjonctive le sang d'une tique qu'il avait recueillie sur son chien et écrasée entre ses ongles.

A ce propos, signalons les faits intéressants constatés par Chabal (*Soc. de path. exotique*, 11 février 1931), montrant qu'il semble bien exister une relation de cause à effet entre la présence de tiques sur les malades et l'apparition de la conjonctivite de Parinaud; celle-ci peut apparaître comme élément symptomatique au cours de la fièvre exanthématique ; elle peut même en être le symptôme initial, et être considérée comme une réaction locale d'inoculation.

D. et J. Olmer (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 janvier 1931) sont revenus sur la question ; ils ont souligné l'importance de l'existence au point d'inoculation de l'adénopathie satellite ; ils ont précisé les caractères de la fièvre et ont signalé la possibilité de formes atténuées, voire même l'absence d'éruption. Enfin, dans un mémoire intéressant (*Bull. de l'Office international d'hyg. publique*, août 1930), ils ont apporté une excellente mise au point de ce sujet.

Signalons aussi les observations recueillies par Marcandier et Bineau (*Revue d'hygiène*, mai 1930)

à bord des navires de guerre de Toulon. Dans 21 cas survenus à bord de la *Provence*, il n'y avait à bord aucun chien ; la tique de cet animal ne pouvait être en cause ; ils ont tendance à incriminer un acarien du rat : *Dermanyssus muris* Il serait intéressant de contrôler l'hypothèse.

Rougeole.

On s'occupe toujours de la séroprophylaxie de la rougeole. Anderson et F. Gérard (*Soc. de biologie*, 14 juin 1930) ont fait connaître une nouvelle technique. Ils ont utilisé la voie conjonctivale pour l'emploi du sérum de convalescent à titre préventif. Ils pratiquent des instillations quotidiennes (à la dose de quelques gouttes de sérum) pendant huit à dix jours. Les essais qu'ils ont tentés dans le milieu scolaire, au cours d'une épidémie, paraissent encourageants.

Debré, Broca, Florand et Cros-Decam (*Soc. méd. des hôp.*, 6 juin 1930) ont continué leurs essais de séro-atténuation. Ils rappellent que l'enfant qui a reçu à titre préventif du sérum de convalescent de rougeoleux n'est protégé que pendant trois à quatre semaines, quand la séro-prévention est absolue. Quand, au contraire, il présente une rougeole modifiée obtenue par simple séro-atténuation, l'immunité paraît aussi durable qu'après une rougeole naturelle. Toutefois, il existe une série d'intermédiaires entre cette rougeole atténuée et les manifestations très discrètes, voire même insignifiantes, qu'on observe parfois. Or, l'expérience montre que, pour que l'immunité soit acquise, il est nécessaire que le sujet présente de la fièvre pendant un à deux jours, avec un peu de catarrhe et une éruption minime, mais nette. Quand les signes cliniques sont plus atténués, l'immunité ainsi acquise est insuffisante, car elle n'empêche pas de contracter ultérieurement la rougeole. Il faut sans doute, comme le pense Woringer, qu'il se produise une altération cutanée ; les formes frustes donneraient bien l'immunité, mais celle-ci ne serait pas durable. On voit donc la complexité du problème ; il est assez difficile à résoudre quand on veut, par ce procédé, exercer une prophylaxie certaine.

Scarlatine.

La question de la scarlatine était un des sujets des plus importants inscrits au programme des séances du *Ier Congrès international de microbiologie* (juillet 1930). Comme dans les discussions antérieures, les thèses les plus opposées ont été discutées, sans qu'un terrain d'entente ait pu être trouvé ; chacun est resté sur ses positions.

Dochez et Wadsworth (New-York), Friedemann (Berlin), conçoivent la scarlatine, dans le cadre de l'infection steptococcique, comme un syndrome toxique ou un syndrome mixte toxallergique.

De son côté, Cantacuzène expose toujours sa doctrine totalement opposée à celle de l'étiologie streptococcique, et se range nettement en faveur de l'existence d'un virus autonome, totalement étranger au streptocoque hémolytique.

P. Teissier, après discussion des doctrines en cours, renonce à descendre au fond même du débat ; il a demandé la réunion d'une Commission de contrôle (Société des Nations) qui serait chargée de vérifier les faits expérimentaux mis en avant par certains auteurs et qui, malgré tout, constituent un ensemble assez impressionnant. Ce contrôle établi, il semble en effet que le débat serait plus aisément tranché.

La question en est là ; elle n'a pas varié en somme depuis les discussions du Congrès de Montpellier de 1929, et reste toujours dans l'état de confusion dans lequel elle se trouvait ; le Congrès de microbiologie n'a apporté aucun fait nouveau susceptible d'entraîner une opinion nette sur l'étiologie spécifique de cette maladie éruptive.

Coste, George et Yuen-Si-Tchang (*Paris médical*, 20 septembre 1930) ont poursuivi un travail intéressant sur la valeur de la réaction de Dick, qui a séduit tant d'auteurs par son parallélisme au moins apparent avec la réaction de Schick ; elle a entraîné d'ailleurs chez beaucoup la conviction de l'étiologie streptococcique de la scarlatine. Comme un certain nombre d'auteurs étrangers, Coste et ses collaborateurs ont été frappés de la variabilité importante de la réaction de Dick : à côté de certains sujets où elle reste remarquablement fixe, chez d'autres elle oscille dans un sens ou un autre sous des influences mal définies. De leurs expériences les auteurs concluent à la médiocrité de la valeur de la dite réaction pour apprécier l'immunité d'un sujet. En tout cas elle ne saurait en aucune façon être invoquée comme un argument probant en faveur de la doctrine streptococcique.

Signalons les recherches de Meader (*Journal of the American med. Assoc.*, mars 1930) qui a tenté la prophylaxie de la scarlatine par l'emploi de sérum de sujets anciennement atteints de cette infection. La méthode est actuellement utilisée en grand aux États-Unis. A 450 sujets ayant été en contact avec des scarlatineux, Meader a injecté 7 centimètres cubes et demi de sérum d'individus ayant eu la scarlatine au moins une année auparavant, et après six mois de conservation *in vitro* : 3 p. 100 de ces sujets contractèrent la scarlatine, alors que parmi les non-vaccinés (témoins) 15 p. 100 furent atteints. On peut dès lors admettre que 85 p. 100 des sujets inoculés furent protégés ; mais l'immunité conférée ne semble pas se prolonger au delà de trois à quatre semaines. Cette méthode paraît devoir être appliquée avec avantage chez les enfants du premier et du deuxième âge et chez les débiles quand ils sont exposés à contracter la scarlatine ; elle peut être d'un grand secours pour préserver les collectivités.

Au point de vue thérapeutique, Moroskine

(*Vratchébnaia Gazeta*, n° 3, 1930) pratique des injections d'antitoxine scarlatineuse par la voie rachidienne. Les résultats ont été satisfaisants dans les atteintes de gravité moyenne ; ils ont été médiocres dans les cas graves.

Balteano, I. et E. Alexa (*Arch. roumaines de path. exp. et de microb.*, juin 1930) ont utilisé le sérum de convalescents dans le traitement de la scarlatine. Sur 45 malades graves ayant subi des injections intraveineuses et intramusculaires de sérum recueilli trente à quarante jours de la maladie, on a assisté à une véritable résurrection ; les auteurs estiment que c'est le meilleur traitement à utiliser dans les formes hypertoxiques, à condition qu'on intervienne dès le début de l'infection, et moins de soixante heures après l'éclosion des premiers symptômes.

Varicelle.

Des observations de troubles nerveux consécutifs à la varicelle ont encore été recueillies. Laignel-Lavastine, Miget et Constantinesco (*Soc. méd. des hôp.*, 10 novembre 1930) rapportent un cas de méningite purulente postvaricelleuse chez un jeune homme de dix-huit ans qui, au début d'une varicelle, présenta de la céphalée frontale gauche, de la fièvre, et des crises convulsives à début facial droit. Syndrome méningé avec ptosis : liquide céphalorachidien purulent. Mort au cours d'une crise convulsive. A l'autopsie, méningite purulente avec réaction corticale.

Chavagny et Chaignot (*Soc. méd. des hôp.*, 9 janvier 1931) ont vu survenir, chez une jeune fille de seize ans, cinq jours après le début d'une varicelle intense, une névraxite à symptomatologie cérébelleuse avec début par des vertiges et des vomissements incoercibles, sans réaction fébrile, sans réaction méningée. En raison de ces signes auxquels se surajoutaient des modifications du tonus musculaire, primant d'ailleurs en importance des troubles de coordination des mouvements, les auteurs pensent qu'il s'est agi, dans le cas particulier, d'une inflammation discrète de la corticalité cérébelleuse. Ils se demandent si cette névraxite doit être considérée comme due au rôle pathogène du virus varicelleux ou comme une affection secondaire réveillée par la varicelle ; à leurs yeux, la question reste actuellement sans solution.

Diphtérie.

L'étude de la diphtérie et plus particulièrement de la vaccination préventive continue à susciter des recherches intéressantes.

Ramon, Debré et Thiroloix (*Soc. de biologie*, 8 novembre 1930) ont fait connaître un procédé capable de rendre manifeste et nettement perceptible le pouvoir pathogène essentiel des bacilles diphtériques, alors que la technique courante peut ne pas le révéler ou le révèle difficilement (addition d'eau physiologique ou de bouillon à des dilutions de cultures et d'un peu de poudre de tapioca). Les auteurs ont ainsi pu étudier la virulence et le pouvoir toxigène dans l'installation de la toxi-infection chez l'animal et chez l'homme ; ils concluent qu'un pouvoir pathogène réduit peut appartenir à un germe très toxique mais peu virulent.

Ils ont ainsi étudié environ quarante souches de bacilles diphtériques isolées de la récente épidémie parisienne, et montré qu'il existe une relation étroite entre leur pouvoir pathogène essentiel et la malignité de la diphtérie (*Soc. de biol.*, 22 novembre 1930). Par contre, le rapport qui existe entre la gravité de la diphtérie et le pouvoir toxigène des germes en cause est moins étroit. Ainsi, contrairement à ce que l'on pense généralement, des diphtéries sévères peuvent être causées par des germes plus toxigènes, mais doués d'un pouvoir pathogène essentiel élevé.

Les résultats de la vaccination continuent à être très satisfaisants :

Boisserie-Lacroix et Grabey (*Soc. de méd. et de chirurgie de Bordeaux*, mars 1930) ont vacciné systématiquement depuis cinq ans, tous les enfants du préventorium du « Nid médocain » : 205 ont reçu, sans réactions notables, les injections classiques d'anatoxine. Une épidémie prise à son début a pu être ainsi arrêtée, et depuis cinq ans, alors que 4 cas étaient apparus pendant le mois qui avait précédé l'exécution de cette mesure, 2 seules atteintes ont été constatées. L'efficacité de la méthode n'est donc pas douteuse. Toutefois, après avoir constaté que chez les vaccinés un certain nombre (7 sur 64) restaient Schick positif, les auteurs estiment que la vaccination devrait être suivie un mois après la dernière injection d'une nouvelle réaction de Schick. Enfin l'immunisation paraît tenir longtemps, sans qu'il soit nécessaire de faire des revaccinations périodiques. Cependant, après quatre ans de vaccination, 11 p. 100 des vaccinés étaient redevenus réceptifs.

Aubrun (*Soc. de méd., chir. et pharmacie de Toulouse*, avril 1930) a rappelé, malgré l'efficacité incontestable de la vaccination, l'existence non discutable d'atteintes diphtériques, pouvant même être graves, chez certains vaccinés.

C'est aussi la conclusion de Porez et Prestaux (*Soc. de médecine du Nord*, mars 1930) d'après l'enquête qu'ils ont poursuivie sur 7 000 enfants vaccinés du département du Nord : 14 cas bénins et 2 graves avec croup.

Les faits de cet ordre, observés par plusieurs auteurs, risquaient de jeter un certain discrédit sur la méthode. La *Société de pédiatrie* a chargé une commission d'étudier les cas publiés, de déterminer la fréquence et la cause de ces échecs, et de préconiser les moyens destinés à les éviter.

La commission s'est attachée tout d'abord à établir le pourcentage des cas réels survenus chez les vaccinés, en écartant systématiquement, comme

il était logique, les vaccinations pratiquées incorrectement et celles qui étaient incomplètes. Sur 82 000 vaccinations correctes, il n'a été retenu que 50 cas de diphtérie confirmée par la clinique et le laboratoire : soit 1 p. 1 600 vaccinés, alors qu'à Berlin, sur 88 000 vaccinations (toxine-antitoxine) 363 cas se sont déclarés, soit 1 cas pour 240 vaccinés.

L'importance de la correction de la vaccination ressort nettement des faits mis en avant par P. Lereboullet et Gournay, qui sur 17 000 vaccinés n'ont constaté que 5 cas, alors qu'ils en relevaient 25 chez les incomplètement vaccinés.

Le fait que 4 p. 100 des vaccinés restent encore Schick positif après la vaccination est de nature à expliquer les échecs enregistrés. Une quatrième injection après nouvelle réaction de Schick permettrait, comme à Mozer, d'obtenir un résultat favorable chez 100 p. 100 des vaccinés.

Reste la question de la gravité de la diphtérie chez les vaccinés : le plus souvent elle est bénigne ; parfois cependant il peut se produire des cas mortels ; 5 ont été relevés par la commission ; ils sont donc exceptionnels.

La conduite à tenir en face de ces diphtéries survenant chez des vaccinés doit être la même que chez les non-vaccinés : c'est-à-dire que la sérothérapie s'impose. Il ne faut pas, en effet, se prévaloir d'une vaccination antérieure pour éliminer et même simplement retarder l'intervention sérothérapique.

Quelques faits expérimentaux sont de nature à faire évaluer la durée de l'immunité conférée par l'anatoxine. Ramon, Debré, Mozer et Mlle Fichot (*Académie de médecine*, 25 février 1930), ont entrepris en effet de doser la teneur en antitoxine du sérum d'enfants vaccinés depuis un à cinq ans. Or il résulte de leurs recherches que le pourcentage de sérums riches en antitoxine est d'autant plus élevé que les enfants ont été vaccinés à un âge plus avancé. Ceux dont le sérum est riche sont dans la proportion de 95 p. 100 chez les enfants vaccinés depuis plus de quatre ans, de 95 p. 100 chez les enfants vaccinés depuis plus de trois ans, de 89 p. 100 depuis plus de deux ans, de 82 p. 100 depuis plus d'un an. Par conséquent, la richesse en antitoxine est loin de diminuer avec les années, et l'immunité conférée par l'anatoxine persiste et se prolonge sans affaiblissement.

Ces données nouvelles figurent d'ailleurs dans deux mémoires d'ensemble de la plus haute importance où Ramon, seul ou avec ses collaborateurs (*Ann. de l'Institut Pasteur*, septembre 1930), met la question au point d'après l'expérience acquise depuis six ans sur plusieurs millions d'injections pratiquées chez l'homme. Il établit la comparaison des résultats obtenus par sa méthode et par d'autres. Il n'est pas douteux que la vaccination par l'anatoxine est infiniment plus efficace que tous les autres procédés en usage.

C'est ce qui résulte encore, mais au point de vue expérimental seul, d'une étude comparative que Wildtgrube a faite (*Klinische Woch.*, 1930, p. 1171) en utilisant tous les procédés connus.

Dans le but de compléter l'état de nos connaissances sur la valeur de l'anatoxine, Ramon, Debré et Thiroloix (*Soc. de biologie*, 13 décembre 1930) ont injecté à des cobayes vaccinés plus de quarante souches de bacilles diphtériques d'origines variées. Tous ces animaux ont résisté, montrant ainsi que l'immunité conférée est *une*, et vaut contre toutes les souches de bacilles de Löffler d'origines les plus diverses.

Dans une autre note, les mêmes auteurs insistent sur la nécessité d'utiliser pour la vaccination une anatoxine d'une haute valeur antigène intrinsèque, qui puisse permettre d'obtenir le maximum d'immunité chez le maximum de sujets vaccinés.

Une note intéressante présentée à la *Société de biologie* (janvier 1931, nº 2, p. 96) a montré l'une des causes de la défaillance parfois constatée de l'immunité antidiphtérique. Zlatogoroff et Kostereff ont eu l'idée, en effet, de chercher ce que pouvait devenir une réaction de Schick négative chez les militaires astreints à une marche de 40 kilomètres en une nuit, dans un but de manœuvre. Les réactions ont été effectuées cinq jours avant la marche, immédiatement à la fin de l'étape, et enfin après dix jours de repos. Dans ces conditions, ils ont constaté que, sous l'influence de la fatigue, le Schick négatif devient positif ; vers le dixième jour de repos, les réactions positives peuvent devenir négatives. C'est assurément un facteur dont il faut tenir compte pour expliquer certains cas de diphtéries chez des sujets réputés réfractaires.

Les recherches sur la vaccination antidiphtérique ont été poursuivies également dans une voie nouvelle, introduite l'an dernier par Löwenstein. Au *Congrès de pédiatrie* de Stockholm (août 1930), cet auteur fait connaître les résultats qu'il a obtenus par la prophylaxie *percutanée*, à l'aide d'une pommade antidiphtérique : les enfants frictionnés à plusieurs reprises par une pommade antidiphtérique deviennent Schick négatif dans 80 p. 100 des cas (proportion minime à la vérité, quand on la compare aux 96 p. 100 des cas obtenus après injections de l'anatoxine de Ramon) ; dans les établissements fermés, les statistiques de morbidité seraient en faveur de l'efficacité de la méthode.

Urbanitstky (*Deutsche mediz. Woch.*, 8 août 1930) a utilisé cette dernière chez 93 sujets (enfants et adultes) d'un asile : trois frictions à deux mois d'intervalle. Alors que les années précédentes on observait dans cet établissement 5 à 7 cas annuels, en 1929 où la méthode a été appliquée, aucun enfant vacciné ne contracta l'infection.

Besredka (*Soc. de biol.*, 17 janvier 1931) a défini la nature de l'immunité, réalisée ainsi par voie cutanée, en expérimentant sur le lapin ; il s'agit d'une immunité locale spécifique à laquelle fait suite rapidement une immunité antidiphtérique générale.

L'étude de la *sérothérapie* a fait encore l'objet de

plusieurs travaux intéressants ; ils ont eu pour résultat de mettre au point les causes des insuccès qui ont été relatés depuis plusieurs années et qui ont été attribués à tort au sérum et à sa préparation :

Debré, Ramon et Thiroloix (*Congrès de pédiatrie*, 18 août 1930) ont fait une étude très serrée de 40 cas de diphtérie grave, étude clinique, bactériologique et biologique. Si, dans certains de ces cas, la gravité de la diphtérie peut être attribuée sans conteste à la virulence du germe infectant, elle peut s'expliquer également, par ailleurs, par une déficience du « terrain » qui peut être plus ou moins propice à la production de toxine, et dont les tissus sont, suivant le cas, plus ou moins capables de fixer la toxine. La conclusion est celle qui est déjà classique, à savoir la nécessité, dans les formes graves d'emblée, d'injecter le sérum le plus rapidement possible après le début des symptômes. Il n'y a donc pas, à proprement parler, d'échec de la sérothérapie, mais échec de la technique sérothérapique ; les insuccès tiennent donc, non pas aux qualités intrinsèques du sérum, mais à son mode d'administration trop retardé par rapport au degré d'évolution de l'infection.

C'est à une conclusion du même ordre qu'abontit le travail de J. Renault (*Acad. de médecine*, 7 octobre 1930). D'une vaste enquête poursuivie en France et à l'étranger, l'auteur estime que ce n'est pas à une diminution du pouvoir antitoxique du sérum qu'il faut attribuer certains échecs constatés, c'est soit à la gravité spéciale de certaines épidémies, bien connue avant même la découverte du sérum, soit au jeune âge des enfants, soit à la coexistence d'une autre maladie, soit enfin, et beaucoup trop souvent, au retard apporté à la sérothérapie. Aussi, chez les jeunes enfants, où la mortalité est encore élevée, convient-il d'appliquer la vaccination par l'anatoxine dès la fin de la première année.

Signalons enfin, après les efforts tentés l'an dernier par P. Lereboullet, un travail d'ensemble intéressant de A. Courtois (*Thèse de Paris*, 1930) sur le traitement des nourrissons porteurs de germes diphtériques par le novarsénobenzol et la gonacrine. *In vitro*, ces produits manifestent une action antiseptique très nette sur le bacille de Löffler, dont la culture en milieu liquide est stérilisée en quinze minutes par un contact avec chacun d'eux à la dose de 1 p. 5 000. Dans la pratique *in vivo*, les essais relatés par l'auteur permettent d'observer les faits suivants :

1º Avec la gonacrine, la stérilisation du rhinopharynx des nourrissons est obtenue dans 46 p. 100 des cas et dans un temps moyen de huit jours. Elle s'est cependant montrée impuissante dans 21 p. 100 des cas.

2º Avec le novarsénobenzol, le naso-pharynx est stérilisé dans 60 p. 100 des cas et dans une moyenne de six jours. Le nombre des échecs se réduit à 5 p. 100.

L'auteur conclut que ces deux méthodes, surtout la dernière, méritent d'entrer dans la pratique courante.

Méningococcie.

Les atteintes de méningococcie continuent à être peu nombreuses en France ; d'une façon générale elles sont espacées, clairsemées, et n'ont aucune tendance à former foyer. Une telle situation est constatée dans toute l'Europe centrale. Aux Etats-Unis, on note depuis cinq ans une augmentation progressive annuelle des cas, mais sans que la morbidité observée revête un caractère alarmant. En Angleterre cependant, on a assisté à une poussée épidémique importante. Ne serait-ce pas le prélude d'une explosion plus générale qui se préparerait pour les années suivantes, si l'on s'en réfère à l'évolution multi-annuelle que l'étude d'ensemble de cette infection a fait connaître? L'avenir nous l'apprendra. En attendant, les recherches se poursuivent, mais quelque peu au relenti, sur cette question.

Quelques faits intéressants sont à noter sur la distribution des divers types de méningocoques aux Etats-Unis durant les années 1928 et 1929 (*Public Health Reports*, 16 mai 1930) : 155 races de méningocoques ont été isolées en dix-huit mois et rangées suivant la classification de Gordon ; 90,8 p. 100 d'entre elles rentraient dans les quatre groupes connus de cet auteur : 9,2 p. 100 y étaient étrangères. En comparant avec les résultats enregistrés à cet égard au cours de l'épidémie de 1918-1919, on constate une plus grande prédominance des groupes I et III, une diminution très appréciable du type II et une augmentation sensible du type IV. On a observé en somme, durant ces deux dernières années, une abondance des types classiques, alors qu'en période nettement épidémique c'étaient, aux Etats-Unis du moins, les souches atypiques qui dominaient. On a constaté également une localisation manifeste du type IV à Chicago ; par contre, en certaines localités, c'est le type I, en d'autres le type II, qui se montraient à l'état exclusif.

Les différentes atteintes examinées sur les différents points du globe ont revêtu généralement les aspects connus : c'est à peine si l'on doit signaler ici quelques cas de *purpura fulminans*, où le méningocoque était en cause, et de septicémie chronique terminée par méningite, comme il est classique de le constater.

Une forme nouvelle a cependant été isolée par J. Troisier et Boquien (*Soc. méd. des hôp.*, 14 novembre 1930), qui semble devoir prendre place à côté du purpura fulminans ; cette forme, qu'ils désignent sous le nom de forme polythrombosante de la méningococcie suraiguë, se caractérise par un état septicémique avec syndrome méningé très discret et par des hémorragies viscérales que provoquent les thromboses multiples.

J. Colombe (*Bulletin médical*, 17 janvier 1931)

a signalé une complication assez rare de la méningite cérébro-spinale ; il s'agit de la parotidite suppurée qui, dans le cas particulier, s'est montrée bilatérale, alors que dans les atteintes connues jusqu'alors, elle ne s'était manifestée que d'un seul côté. Cette parotidite double a évolué vers la suppuration ; le pus qui s'écoulait par le canal de Sténon contenait du méningocoque, témoignant ainsi en faveur de son origine septicémique, beaucoup plus que d'une infection ascendante d'origine buccale. Cette suppuration parotidienne céda facilement et rapidement sous l'influence de la vaccinothérapie spécifique (stock-vaccin) ; guérison complète sans incision.

La *vaccination préventive* antiméningococcique a été utilisée dans plusieurs garnisons de Grèce par Manoussakis (*Acad. de médecine*, 29 juillet 1930) pour enrayer plusieurs épidémies de méningite cérébro-spinale, qui avaient commencé à s'abattre parmi les troupes. L'auteur utilisa un auto-vaccin obtenu par culture intrapéritonéale en sac de collodion chez le cobaye ; cette culture était tuée par la chaleur à 96 degrés pendant trente minutes et injectée à chaque sujet sain à la dose de 2 milliards de germes pour la première injection, puis de 3 milliards pour une deuxième injection, pratiquée huit jours après la première. Les réactions observées ont été minimes. A l'aide de cette méthode, la préservation fut rapidement assurée, en même temps que les porteurs de germes furent stérilisés. Résultat assurément des plus encourageants qui peut être d'une grande utilité à l'occasion.

Quelques publications sur la *thérapeutique*. Dans un excellent travail, P. Teissier et Chavany (*Presse médicale*, 1er octobre 1930) rappellent tout d'abord les causes qui peuvent provoquer les échecs de la sérothérapie. Ils étudient ensuite avec méthode dix observations de méningite cérébro-spinale (dix guérisons) auxquelles ils ont appliqué, suivant le cas, des méthodes différentes ; ils les répartissent en quatre groupes :

1° Quatre cas où la sérothérapie seule est intervenue. Le sérum a été injecté par les voies rachidienne, sous-occipitale et, en plus, par la voie musculaire ; sérum polyvalent d'abord, puis monovalent une fois déterminé le méningocoque en cause ;

2° Deux cas traités d'abord par la sérothérapie, puis au bout de quinze jours par les injections de lait, puis d'endoprotéine ; dans le premier on a associé la pyoformine, la gonacrine, l'abcès de fixation, enfin l'endoprotéine intrarachidienne, puis intramusculaire qui a entraîné la guérison ;

3° Un cas traité par la gonacrine intrarachidienne, intraveineuse, enfin sous-occipitale ;

4° Trois cas où les trois médications : sérum, endoprotéine et gonacrine, ont dû être utilisées pour que le succès soit obtenu.

La façon différente dont ces malades se sont comportés en regard des médications utilisées montre l'utilité de l'éclectisme prudent dont il faut faire preuve en matière de thérapeutique ; tout dépend en somme de la localisation du méningocoque, de l'évolution de la maladie, des réactions que l'on observe au cours du traitement, etc., tous facteurs dont il faut tenir le plus grand compte pour appliquer la thérapeutique qui convient.

Une autre excellente mise au point a été exposée par Izard sur la thérapeutique actuelle des méningococcies (*Toulouse médical*, 1er juin 1930) ; et c'est à des conclusions sensiblement analogues aux dernières qu'aboutit l'auteur : à ses yeux, c'est la sérothérapie qui reste la base de la thérapeutique, mais l'application de celle-ci doit subir des modalités d'application suivant les éléments multiples qui se présentent à l'observation du malade ; dans la méningite, la sérothérapie reste la médication de choix ; mais il faut parfois la compléter soit par la vaccinothérapie, soit par la chimiothérapie, auxquelles on est parfois appelé à ajouter la pyothérapie. Aux septicémies conviennent soit les médications de choc, soit la chimiothérapie.

La chimiothérapie, succédant à la sérothérapie qui s'était montrée peu efficace, a donné un plein succès entre les mains de Péhu et de Mlle Lambert (*Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, 10 février 1931) : une série d'injections intrarachidiennes lombaires de 1 à 2 centimètres cubes d'une solution à 1 p. 50 000 de gonacrine dans l'eau distillée a provoqué une descente de la température en lysis, qui tomba à la normale en huit jours.

A cet égard, signalons les expériences récentes de Dujarric de la Rivière, Et. Roux et F. Cavallier (*Soc. de biologie*, 7 février 1931) sur l'action antiseptique *in vitro* et *in vivo* de la trypaflavine irradiée (radiocrine) ; ce pouvoir antiseptique de la radiocrine est plus élevé que celui de la simple trypaflavine ; les essais sur le lapin infecté expérimentalement confirment le résultat des observations qu'ils ont faites sur les cultures de méningocoques.

Les mêmes auteurs (*Soc. de biol.*, 14 mars 1931) ont tenté des essais du même ordre à l'aide de différents échantillons de bleu de méthylène ; son action antiseptique est plus marquée après irradiation du bleu : la différence est toutefois moins marquée qu'avec le jaune d'acridine. Cette propriété semble cependant pouvoir être utilisée dans le traitement des infections à méningocoques.

Lawrence (*United States Naval Med. Bull.*, janvier 1931) a traité 11 malades à l'hôpital de la marine de San-Diego (Californie) : 2 décès, dont un survenu quatre heures et demie après l'hospitalisation du malade. Il a eu recours uniquement aux injections intrarachidiennes et intraveineuses.

Poliomyélite épidémique.

Après avoir atteint successivement, depuis plusieurs années, la plupart des territoires européens, la poliomyélite épidémique a porté ses coups, en 1930, d'une façon assez insolite sur la France. Certes, chaque année, au cours de l'été, on est appelé à

enregistrer un certain nombre d'atteintes ; mais celles-ci restent généralement assez espacées et clairsemées, et c'est à peine si l'on observe quelques petits foyers peu abondants et dont la densité reste minime. En 1930, il n'en a pas été ainsi, et dès le mois de juin, la morbidité s'élevait dans nos départements de la frontière orientale, frappant plus spécialement le département du Bas-Rhin, dont 118 communes sur 555 ont été contaminées, donnant lieu à 405 cas ; le Haut-Rhin, la Moselle, la Meurthe-et-Moselle ont également payé un tribut assez lourd, et en évaluant à plus de 600 le nombre des atteintes déclarées, on ne risque certainement pas d'être au-dessous de la vérité. Mais la maladie de Heine-Medin ne s'y est pas cantonnée, et vers le milieu d'août on apprenait l'éclosion d'un foyer dans le Nord, et d'un autre, assurément plus important, en Anjou.

Un rapport de Jitta (*Bull. de l'Office international d'hyg. publique*, mars 1931) a fait connaître également la recrudescence de l'infection en Hollande. Mêmes constatations signalées par Hame en Allemagne, par Carrière en Suisse, par Löwgren en Finlande.

Levaditi, Schmutz et Willemin ont rapporté (*Acad. de médecine*, 2 décembre 1930), le résultat de leurs observations dans le département du Bas-Rhin. Son maximum s'est manifesté en juillet, alors qu'habituellement il se montre, dans nos régions, en septembre. Il leur a semblé, comme Kling l'avait remarqué en Roumanie ces années dernières, que l'épidémie s'est propagée en général le long des cours d'eau. Dans cette région, elle a manifesté une prédilection marquée pour les localités de la plaine situées en des régions humides, s'arrêtant aux premiers contreforts des régions montagneuses. Le plus souvent, la contagion s'est effectuée par contact interhumain ; mais certains facteurs telluriques sont intervenus pour faciliter la propagation. En aucun cas, cette propagation ne s'est effectuée par l'intermédiaire de l'eau de boisson. Le virus a pu être retrouvé dans les sécrétions naso-pharyngées et dans les amygdales des sujets malades. Les recherches destinées à le déceler en dehors de l'organisme humain sont restées vaines.

Tel est en quelques mots le bilan des observations faites sur place au point de vue épidémiologique. Levaditi et Lépine (*Maroc médical*, 15 septembre 1930) ont exposé d'ailleurs dans un travail d'ensemble le résumé de l'état actuel de nos connaissances sur l'épidémiologie générale et l'expérimentation de la poliomyélite.

Rohmer, Meyer, Phélizot, Tassovatz, Vallette et Willemin (*Acad. de médecine*, 3 mars 1931) ont fait connaître également l'allure prise par l'épidémie observée dans le Bas-Rhin et les régions limitrophes. Ils ont décrit les types cliniques constatés, depuis le plus classique jusqu'aux formes les plus frustes ; ils ont estimé la période d'incubation de dix à quatorze jours, la période d'invasion n'étant que de deux à quatre jours. Ils font suivre leur description de considérations thérapeutiques sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

De son côté, F. Lange (*Münch. mediz. Woch.*, 15 août 1930) a fait connaître à cet égard le résultat de ses observations recueillies à la même époque en Alsace : mêmes constatations cliniques que celles des auteurs précédents : la période d'incubation, de une à deux semaines généralement, peut atteindre, d'après lui, trente à trente-trois jours.

Dupérié (*Gaz. hebdom. des sc. médicales de Bordeaux*, 21 septembre 1930) rend compte également de ses investigations cliniques sur les cas recueillis par lui en Gironde. Il insiste sur l'intérêt des formes méningées et des divers aspects histologiques et chimiques du liquide céphalo-rachidien.

Leenhardt, Chaptal et Dufaix (*Soc. des sc. méd. et biologiques de Montpellier*, 28 novembre 1930) ont décrit 3 cas d'acrodynie chez des enfants atteints de poliomyélite ; ils les attribuent à l'atteinte des centres végétatifs mésocéphaliques par le virus spécifique.

Signalons ici l'étude histologique intéressante faite par Mouriquand, Dechaume, Sedallian et Weill sur un cas observé à Lyon l'an dernier. D'après leurs constatations, le virus poliomyélitique peut léser, en dehors des centres nerveux, les centres sympathiques médullaires et infundibulo-tubériens, les éléments sympathiques de la médullo-surrénale, les plexus nerveux intestinaux, les relais sympathiques, les ganglions semi-lunaires. Tous présentent des lésions indiscutables de même type, avec figures de neuronophagie. Le virus déborde donc bien le névraxe et lèse les centres ganglionnaires périphériques par le même processus destructeur que la substance grise cérébro-spinale (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 29 avril 1930).

Ces lésions rencontrées dans les ganglions viscéraux permettent de comprendre certains symptômes, notamment les symptômes viscéraux que l'on peut observer au cours de l'évolution de la maladie de Heine-Medin ; les lésions des plexus nerveux intestinaux constituent un argument en faveur de la transmission du virus par voie digestive ; la propagation du virus se fait sans doute le long des trajets nerveux.

Levaditi, Kling et Lépine (*Acad. de médecine*, 10 février 1931) ont pu en effet conférer l'infection aux animaux, par l'ingestion d'aliments contaminés. Le virus s'élimine par des matières fécales, même quand l'animal n'a pas contracté la maladie. L'addition de chlore à la dose de 4 milligrammes par litre suffit à stériliser l'eau artificiellement contaminée.

Reste la question, assez discutée actuellement, de la *thérapeutique spécifique* :

Dès le mois d'août 1930, à l'occasion de l'épidémie qui se trouvait en pleine évolution dans nos provinces de l'Est, Netter (*Presse médicale*, 30 août 1930) a exposé ce que l'on pouvait attendre de l'emploi

du sérum d'anciens malades. Il a rappelé ses premières expériences, datant de 1910, faites avec Levaditi, démontrant que le virus peut être neutralisé par le sérum de convalescents. Ces faits ont été confirmés par de nombreux auteurs étrangers. L'application de ces principes de base à la thérapeutique humaine fut couronnée de succès, et Netter put conclure que cette thérapeutique pouvait viser trois objectifs : arrêt de l'extension d'une forme progressive, disparition d'une paralysie déjà constituée, prévention de toute paralysie quand le traitement peut débuter avant l'apparition de cette dernière.

Ces données essentielles furent confirmées partout, en France et à l'étranger, et la démonstration fut apportée que le sérum des sujets guéris depuis dix, quinze à seize ans conservait ses propriétés thérapeutiques. L'expérience montra également, notamment aux États-Unis, que le même pouvoir pouvait être attribué au sérum de sujets de l'entourage des malades n'ayant présenté eux-mêmes aucun signe de poliomyélite, de même aussi au sérum d'adultes sains habitant une localité où avaient été relevées autrefois des atteintes poliomyélitiques.

Fairbrother et Scott Brown (*The Lancet*, 25 octobre 1930) viennent d'ailleurs de faire connaître à cet égard le résultat de leurs recherches poursuivies dans une petite école privée, six mois après une épidémie de poliomyélite à forme bulbaire. Les auteurs concluent que le sérum d'enfants ayant échappé à l'infection neutralise le virus spécifique, et que cette immunité est due à une infection antérieure passée inaperçue. Ce résultat confirme donc encore pleinement les données acquises antérieurement sur ce point important.

Ces notions ont été mises à profit, à Strasbourg, au cours de l'épidémie alsacienne de l'été 1930, par Rohmer, Meyer, Phélizot, Tassovatz, Vallette et Willemin. Ils ont tout d'abord utilisé le sérum de Pettit, puis, quand ils ont eu à leur disposition du sérum de convalescents, c'est à ce dernier qu'ils se sont adressés. De leurs observations les auteurs concluent (*Acad. de médecine*, 3 mars 1931) que le sérum d'anciens malades, et surtout de convalescents récents, a eu un effet curatif considérable dans la forme envahissante grave de la maladie, mais qu'ils ne peuvent apporter aucune preuve de l'action thérapeutique du sérum de Pettit.

A. Pettit pense que la supériorité thérapeutique du sérum d'anciens malades ne semble pas mise en évidence par les faits avancés par les auteurs ; d'ailleurs, sur 18 cas où le sérum de cheval a été utilisé, 5 représentent des formes hypertoxiques à évolution rapidement mortelle contre lesquelles le sérum de convalescent a été aussi impuissant.

Netter signale qu'il est plus aisé qu'on ne le croit de se procurer du sérum de convalescents ; récemment, en Belgique et en Hollande, des mesures ont été prises pour constituer des réserves.

Levaditi (*Acad. de méd.*, 10 mars 1931) attire l'attention sur la nécessité de constituer dès maintenant un stock de sérum de convalescents et d'anciens poliomyélitiques (la conservation dure de longs mois) pour pouvoir parer à toute nouvelle éventualité qui ne saurait manquer de se produire l'été prochain dans les régions qui n'ont pas encore été éprouvées, et pour que les médecins puissent disposer de quantités suffisantes de sérum thérapeutique.

Cette question de la sérothérapie spécifique a été mise au point tout récemment par Laruelle dans un article de la *Gazette des hôpitaux*, 14 février 1931. Le numéro de ce journal est d'ailleurs entièrement consacré à l'étude de la poliomyélite. Ceux des lecteurs que la question intéresse y trouveront l'exposé de nos connaissances actuelles sur la biologie, l'épidémiologie, les lésions, la clinique, la sérothérapie, de même aussi sur le traitement électroradiologique ainsi que sur le traitement chirurgical et orthopédique.

Encéphalite épidémique.

Breton et Legillon (*Soc. de méd. du Nord*, avril 1930), rapportent à l'encéphalite épidémique à forme périphérique le cas d'un malade qui, après un syndrome infectieux, présenta brusquement une quadriplégie flasque avec forte amyotrophie et des troubles sensitifs : douleurs continues et fulgurantes, etc. L'examen du liquide céphalo-rachidien donna la signature de la nature encéphalitique des troubles relevés ; celle-ci a donc revêtu la forme basse.

Michon (*Soc. de médecine de Nancy*, 11 février 1931) a rapporté le cas de deux jeunes sujets qui ont présenté du parkinsonisme dès le début de l'infection encéphalitique, à sa période d'acuité. Chez l'un d'eux des myoclonies coexistaient avec le syndrome parkinsonien.

Froment et Chambon (*Journal de médecine de Lyon*, 5 septembre 1930) ont étudié le traitement de cette infection et de ses séquelles parkinsoniennes et psychiques par l'insuline. L'insuline permet de conjurer les troubles de surmenage musculaire de stabilisation et la cachexie redoutable qui en découle. Elle est utile également à la période d'état en atténuant la rigidité, et en rapprochant de la normale les échanges biochimiques du parkinsonien, et en faisant cesser les contractures.

En dehors du parkinsonisme, l'insuline semble contribuer à modifier heureusement les séquelles psychiques. De même les formes encéphalitiques tenaces et récidivantes semblent pouvoir bénéficier de ce traitement.

L'insuline paraît agir surtout au niveau du muscle en aidant à faire disparaître l'acide lactique formé en excès au niveau du muscle surmené, et en rendant normal le métabolisme musculaire qui est vicié par excès de travail.

Spirochétose ictéro-hémorragique.

J. Troisier et Boquien (*Soc. méd. des hôp.*, 4 juillet 1930) ont relaté un nouveau cas de méningite aiguë curable relevant du spirochète d'Inada et Ido, ayant évolué sans ictère. L'étiologie de cette atteinte mérite d'être retenue ; la malade, plongeur dans un restaurant, s'était fait une piqûre profonde du médium causée par une arête de poisson et avait continué à laver la vaisselle ; en rapport avec le siège de cette plaie d'inoculation, s'était développé un ganglion épitrochléen où l'examen biologique montra de la macrophagie des polynucléaires neutrophiles ; d'après les auteurs, cette neutrophagie serait caractéristique de la spirochétose anictérique.

Les mêmes auteurs (*Soc. de biologie*, 5 juillet 1930) ont décrit en outre un cas de contagion de spirochétose ictéro-hémorragique d'un cobaye à un autre cohabitant dans la même cage : un cobaye en effet est inoculé avec les urines d'un malade, d'où spirochétose mortelle chez cet animal; quarante-deux jours après, un autre cobaye non inoculé est atteint à son tour. Il semble s'être infecté par l'intermédiaire d'un autre cobaye inoculé avec les urines du malade et qui, sans avoir été apparemment malade, était encore porteur de spirochètes deux mois après l'inoculation. Les germes spécifiques végétaient dans un milieu hydrique (plancher de la cage) où le cobaye se contamina, sans doute à la faveur d'érosions tégumentaires. C'est la démonstration de la contamination hydrique par des spirochètes aquicoles végétant dans un milieu souillé par des porteurs de germes.

Fièvres récurrentes.

Lasnet (*Ac. de médecine*, 22 juillet 1930) a exposé l'extension prise par la fièvre récurrente à poux dans nos colonies africaines pendant ces neuf dernières années. Elle a atteint environ 10 p. 100 de la population, causant une mortalité variant entre 5 et 25 p. 100. La mortalité totale s'est chiffrée par 70 000 décès. L'épidémie a cessé, mais il reste encore actuellement quelques îlots d'endémicité dont on peut espérer la réduction grâce à la prophylaxie instituée : épouillage systématique et désinfection dans les centres infectés et sur toutes les voies d'accès à leur pourtour. La thérapeutique arsenicale (novarsénobenzol) a donné d'excellents résultats.

L'attention avait été attirée par Nicolle, Anderson et Hornus en 1928 sur une fièvre récurrente sévissant au Maroc, différente de la fièvre récurrente à poux, comme aussi de la Tick Fever, semblable à la fièvre récurrente espagnole, produite par *Sp. hispanium* var. *marocanum*, et transmise par une tique : *Ornithodorus marocanus*, qui vit dans les terriers des petits rongeurs du sol. Marmey a consacré sa thèse (*Thèse de Lyon*, 1930) à l'étude de cette fièvre. Sa caractéristique essentielle est son pouvoir pathogène pour le cobaye. Apparaissant en automne, elle frappe presque uniquement les Européens ; elle se manifeste par le nombre élevé (cinq à sept) des récurrences, par la fréquence des complications oculaires, et sa résistance au traitement arsenical ; cependant l'administration de doses massives d'emblée peut influencer favorablement la marche de l'infection.

Ch. Nicolle, Anderson et Le Chuiton (*Acad. des sciences*, 26 janvier 1931) viennent de faire connaître l'existence en Tunisie de cette fièvre récurrente hispano-marocaine.

Amibiase.

Toujours assez nombreuses sont les publications relatives à l'amibiase et à ses diverses localisations.

Delacroix (*Maroc médical*, 15 octobre 1930) a eu l'occasion d'observer à Châtel-Guyon un chiffre assez élevé d'amibiases intestinales qu'il n'a constatées en réalité qu'à la phase chronique et qu'il a su discerner alors que ses malades se présentaient à l'examen pour de la constipation. Certes, les rapports entre l'amibiase chronique et la constipation sont connus, et Delacroix a simplement voulu apporter de nouvelles observations qui confirment les notions acquises. Il n'est cependant pas sans intérêt d'attirer l'attention sur ces faits, qui sont plus fréquents qu'on ne le suppose généralement. Il groupe ces malades en deux catégories : 1° ceux dont l'amibiase a débuté quelques années auparavant par un syndrome dysentérique, confirmé ou non, et qui sont arrivés à une période de constipation permanente, sans transition aucune ; 2° ceux dont la première manifestation d'amibiase se révéla par la constipation. Tous ces sujets présentent de l'hypertrophie hépatique ; six ou huit ont des kystes amibiens dans les selles, et pour la plupart le traitement combiné à l'émétine et au stovarsol a donné des résultats favorables immédiats.

Bressot (*Presse médicale*, 27 décembre 1930) a montré combien le diagnostic de l'hépatite suppurée du lobe gauche peut être hérissé de difficultés. Dans un premier cas, l'abcès n'a été découvert qu'au cours d'une intervention décidée pour un ulcus gastrique qui n'existait pas ; dans un deuxième, on était intervenu, sans diagnostic précis, pour des phénomènes abdominaux douloureux consécutifs au choc d'un ballon dans la région gastrique au cours d'une partie de football. L'auteur insiste cependant, dans ces cas où le tableau clinique permet de supposer l'existence d'une perforation, sur l'absence de vomissements, de hoquet, sur le bon état du pouls, la localisation de la contracture à l'étage supérieur de l'abdomen.

Cordier-Morinas et Croizat (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 16 décembre 1930) ont pu diagnostiquer l'existence d'un abcès hépatique amibien, par la constatation, chez leur malade, d'un épanchement pleural séro-fibrineux contenant 8 p. 100 d'éosi-

nophiles, auquel a fait suite une vomique chocolat contenant des amibes vivantes.

Pour Petzetakis (*Soc. méd. des hôp.*, 11 juillet 1930) un abcès du poumon dans la paroi duquel on a décelé des amibes reconnaît pour cause une amibémie initiale ayant déterminé une embolie pulmonaire. Il faudrait, à vrai dire, en apporter la démonstration. Rappelons qu'Izar et Sfameni contestent, avec nombre d'auteurs, l'existence de cette amibémie, dans le sens propre du mot.

M. Labbé (*Presse médicale*, 23 juillet 1930) a observé un abcès du poumon dont la nature amibienne lui a été révélée par la guérison rapide à l'aide du traitement émétinique.

Saad (*Presse médicale*, 4 juin 1930) a insisté sur l'importance des services que peut rendre, en vue du diagnostic de l'amibiase intestinale, le raclage des ulcérations recto-sigmoïdiennes sous le contrôle du rectoscope, comme Bensaude l'a déjà proposé. Il s'agit évidemment de cas où les examens copro-microscopiques restent négatifs. Le dit raclage peut permettre de mettre les amibes en évidence dans les foyers ulcéreux où elles peuvent rester cantonnées.

Gambier (*Soc. de path. exotique*, 5 mai 1930) a présenté l'observation d'un Annamite qui, au cours de la convalescence d'une dysenterie amibienne, a été atteint de cystite amibienne, rapidement jugulée par le traitement émétinique.

Froilano de Mello (*Quinta reunion Soc. argentina celebr. en Jujuy* 1930, p. 917) relate le cas d'une cystite hémorragique survenue brusquement, qu'il attribue à l'amibe dysentérique : l'examen de l'urine à l'état frais révéla la présence d'amibes ; les frottis colorés à l'hématoxyline au fer-éosine permirent de constater les caractères d'*Ent. dysenteriæ* ; dans les selles, constatation de kystes. Les amibes urinaires, injectées dans le rectum d'un chat, entraînèrent la production d'une dysenterie amibienne expérimentale typique.

Au point de vue thérapeutique, les méthodes classiques continuent à être appliquées, mais on signale de temps à autre la production de troubles dus à l'emploi du stovarsol et de l'émétine.

C'est ainsi que Porot (*Soc. méd. des hôp.*, 31 janvier 1930) a observé des troubles nerveux pseudotabétiques relevant de l'absorption buccale du stovarsol. Une de ses malades faisait des cures de $0^{gr},25$ par jour pendant dix jours tous les trois mois ; un autre malade ne prit que $2^{gr},50$ en dix jours ; le troisième avait suivi un traitement discontinu (3 à 4 grammes pendant trois mois). Ces accidents disparurent d'ailleurs aisément après cessation du traitement.

Leibly (*The American J. of the med. Sciences*, juin 1930) a signalé un cas de mort à la suite du traitement émétinique. Une jeune fille avait reçu $0^{gr},56$ de chlorhydrate d'émétine du 2 au 23 janvier ; à l'occasion d'une rechute, elle en reçoit $0^{gr},72$ du 2 février au 3 mars, (au total $1^{gr},28$ en deux mois) : aucun résultat thérapeutique, cette fois ; on suspend la médication, et six jours après la mort survient, par suite de collapsus vaso-moteur et cardiaque. Autopsie : légère myocardite, lésions dégénératives du foie, des reins, des surrénales.

Paludisme.

La question de la malaria a été l'objet d'une foule de communications intéressantes qui ont été présentées au *Congrès du paludisme* réuni à Alger en mai 1930 à l'occasion des fêtes du Centenaire de l'Algérie. Chacun est venu y apporter le fruit de son expérience et de ses recherches dont l'Afrique du Nord a déjà tant bénéficié. Il est vraiment impossible d'analyser ici tous les travaux qui ont été exposés au sujet de l'agent pathogène, de ses déterminations cliniques et anatomo-pathologiques, comme aussi de sa pathogénie, du diagnostic et de la thérapeutique, telle qu'on la conçoit actuellement. Une mention spéciale cependant doit être faite des recherches de Henry et de ceux qui l'ont suivi dans cette voie sur la séro-floculation palustre ; c'est assurément une voie nouvelle ouverte à la pratique journalière pour aider au diagnostic parasitologique quand, pour une raison ou une autre, ce dernier est déficient. Enfin, il serait injuste de ne pas signaler les nombreuses communications qui ont montré les résultats merveilleux qui ont déjà été obtenus par les frères Sergent dans le domaine prophylactique. Grâce à leur science, à leur dévouement à la bonne cause, aux efforts constants qu'ils ont dépensés pendant de nombreuses années, une transformation complète s'est opérée dans les régions autrefois malarigènes, essentiellement meurtrières, auxquelles se sont substituées des régions d'une prospérité indéniable. Ces constatations, que les congressistes ont pu faire sur place, sont tout à l'honneur des pionniers de la prophylaxie antipaludéenne et des ingénieurs qui les ont puissamment aidés dans une tache si ingrate, mais fertile en résultats. *Paris médical* a rendu compte, en temps voulu, de tous les travaux du Congrès.

Fièvre jaune.

Après la tourmente qui a passé ces années dernières sur nos possessions africaines, comme aussi sur la ville de Rio-de-Janeiro, après les découvertes suscitées par les explosions précédentes, il semble qu'on se recueille et que l'on cherche à établir la synthèse des notions nouvellement acquises. Plus de recherches originales, du moins pour l'instant, mais des études d'ensemble qui « font le point ». C'est ainsi que Ricardo Jorge (*Bulletin de l'Office international d'hyg. publique*, mars 1930, puis août 1930) relate dans son ensemble l'histoire épidémiologique de la fièvre jaune qui a sévi à Rio-de-Janeiro en 1928 et 1929 ; il expose les mesures prophylactiques auxquelles on doit à nouveau

l'extinction du typhus amaril. Il étudie également l'immunité, surtout l'immunité raciale, et établit à ce propos le contraste qui s'est manifesté dans l'épidémisation amarillique observée sur une rive et l'autre de l'Atlantique : sur la côte américaine, conclut-il, on peut dire que le Noir n'est rien, tandis qu'il est tout sur la côte africaine. Cette formule dit assez par elle-même le rôle que l'indigène a joué dans l'un et l'autre des deux foyers de fièvre jaune.

L'auteur attire également l'attention sur les « cas inapparents » dont l'observation permet d'apporter certaines précisions à des points encore mal élucidés. On les soupçonnait bien, mais la preuve n'en avait pas encore été fournie. Ricardo Jorge cite notamment les cas du professeur Hindle et de son préparateur qui tombent malades et ne présentent que des symptômes légers avec fièvre peu marquée, qui furent mis tout d'abord sur le compte de l'influenza. Cette infection passée, on recueille le sérum sanguin qui se montre pourvu d'anticorps immunisants pour le macaque soumis à l'inoculation du virus spécifique. Il s'agissait donc bien d'une infection expérimentale réduite à sa plus simple expression, sans ictère et sans albuminurie.

Ramsey (*The Am. J. of Hygiene*, janvier 1931) a présenté un mémoire du plus haut intérêt sur la fièvre jaune au Sénégal au cours des épidémies de 1926 et 1927.

Signalons encore une bonne étude d'ensemble du colonel S.-P. James (*Bull. de l'Office intern. d'hygiène publique*, décembre 1930) qui met bien au point les résultats des recherches récentes envisagées au point de vue des mesures destinées à empêcher la propagation de la fièvre jaune.

Une autre étude intéressante a été écrite sur le problème de l'immunité dans la fièvre jaune par da Silva Mello (*Revue de médecine*, mai 1930).

La réaction de fixation du complément continue à être préconisée par plusieurs auteurs en vue du diagnostic biologique :

Moses a mis en évidence dans le sérum des anticorps amarils, en utilisant ce qu'il nomme un « cocto-antigène », obtenu en chauffant à 100 degrés, au bain-marie, pendant une demi-heure, des fragments de foie d'homme atteint aux trois premiers jours de l'infection, ou de macaques infectés expérimentalement (fragments placés dans dix fois leur volume d'eau physiologique). Après chauffage, le produit est centrifugé et décanté deux fois à un jour d'intervalle. La réaction se montre positive à partir du troisième jour jusqu'au vingt-quatrième jour, avec maximum vers les cinquième ou sixième jours.

Lemos Monteiro et Travanas (*Soc. de biologie*, 1930, p. 697), avec un antigène du même ordre, ont constaté des réactions positives dans 82,8 p. 100 des cas chez les jauneux et les convalescents, dans 28 p. 100 des sujets résidant en pays d'endémie, chez 95,8 p. 100 des macaques infectés et immunisés : réaction négative dans tous les cas chez les étrangers récemment arrivés.

Davis (*The Am. Journal of Hygiene*, janvier 1931) a déterminé les conditions dans lesquelles cette réaction pouvait être mise en évidence chez le singe.

LE BACILLE DE LA LÈPRE (CULTURE, INOCULATION, CONSERVATION)

PAR

E. MARCHOUX
Professeur à l'Institut Pasteur :

Il est vraiment curieux qu'un bacille acido-résistant de la famille du bacille de la tuberculose ne puisse encore, malgré les plus soigneuses recherches, conduites dans presque tous les laboratoires du monde, être obtenu en cultures sur milieux artificiels. Ce n'est pas, certes, que des résultats positifs n'aient été annoncés à maintes reprises, mais aucun des germes obtenus n'a résisté, en ce qui concerne sa spécificité, à l'examen critique des léprologues. Un de ceux qui, dans ces dernières années, a rencontré le plus de partisans, fut celui qui a été cultivé par Kedrowsky. Malheureusement, ce bacille, qui appartient à la famille très nombreuse des germes acido-résistants, semble, par ses caractères, devoir se ranger dans le groupe des paratuberculeux.

Culture de Shiga. — Dans le *Journal of the Chosen medical Association* (t. XIX, n° 3, 20 mars 1929), un savant japonais dont le nom est bien connu, le professeur Shiga, a annoncé qu'il avait obtenu une multiplication du bacille de Hansen en milieu artificiel.

Ce milieu est, parmi plusieurs autres qui se sont montrés moins immédiatement favorables, formé de pommes de terre cuites en bouillon glycériné qui, corrigé à 7,2-7,3 ensuite, est introduit dans des tubes ordinaires avec la pomme de terre dont il baigne le pied. La première culture a été repiquée au bout de deux mois. Au moment où l'auteur publiait sa note, la troisième culture était apparente.

Avec Markianos d'abord, le 5 juin 1929, avec Chorine ensuite, le 3 novembre 1930, nous avons répété l'expérience de Shiga. Mais, au lieu de nous servir du bacille de Hansen qu'on ne peut pas inoculer, nous avons employé le bacille de la lèpre du rat dont la multiplication en milieu artificiel n'a pas été obtenue davantage, mais qu'on peut transmettre sans difficulté de rat à rat.

Après avoir, comme Shiga, traité un lépromе préalablement broyé par l'acide sulfurique en solution à 5 p. 100, l'avoir laissé vingt minutes à l'étuve, ensuite centrifugé et lavé ou non par l'eau physiologique stérile, nous avons étalé le culot de centrifugation sur les pommes de terre préparées comme l'indique le savant japonais.

Deux mois plus tard, il y avait toujours de nombreux bacilles sur la pomme de terre, mais les rats qui furent inoculés avec ce matériel étaient, au bout d'un an, encore parfaitement sains et non contaminés.

Culture de William Wherry. — Plus récemment, dans le *Journal of infectious diseases* (t. XLVI, p. 263, 1930), William Wherry a composé un autre milieu sur lequel il aurait obtenu une multiplication de bacilles de Hansen. Ce milieu est le suivant : un blanc d'œuf frais est émulsionné dans 100 centimètres cubes d'eau distillée, glycérinée à 5 p. 100. Le liquide est filtré sur coton, puis on y ajoute la moitié du jaune et, après ébullition, on filtre à nouveau sur gaze. Le filtrat est stérilisé à l'autoclave pendant vingt minutes à deux atmosphères. Un centimètre cube de ce liquide est mélangé à un centimètre cube de gélose nutritive à laquelle on a ajouté une à deux gouttes d'acide oléique stérile et une à deux gouttes d'une solution stérile de glucose à 10 p. 100. Le tout est disposé en tubes à essais qui sont rapidement coagulés sur la glace en position inclinée. Ce milieu est demi-solide.

L'ensemencement est fait avec une goutte de sang extraite par scarification d'un léprome.

Il a été fait une deuxième culture issue de la première à deux reprises, l'une un mois, l'autre trois mois et demi après le premier ensemencement.

Les bacilles, obtenus en petite colonie, perdaient l'acido-résistance quand ils étaient traités par le xylol ou l'alcool.

Nous avons repris avec Chorine les expériences de William Wherry et nous avons ensemencé, le 3 novembre 1930, sur vingt tubes d'un milieu préparé suivant la méthode indiquée, non point du sang extrait d'un léprome humain, mais cinq gouttes d'une dilution obtenue par broyage d'un léprome et très riche en germes.

Au bout de deux mois, nous avons observé que les bacilles recueillis sur le milieu étaient granuleux pour la plupart, mais acido et alcoolo-résistants.

Nous en avons cependant reporté, le 19 février 1931, une certaine quantité par repiquage sur milieu identique. Antérieurement, le 4 janvier, nous avions inoculé trois rats. Au 20 avril, deux de ces animaux ne présentaient aucune trace d'infection au point d'inoculation où nous n'avons trouvé aucun bacille. Le troisième ne porte aucun signe d'infection ganglionnaire au point d'inoculation (aine droite).

Les bacilles n'étaient donc, sur ce milieu, que conservés dans leur forme sans garder leur vitalité.

Essais personnels. — Nous-même, en 1923, avons constaté que de la pulpe glycérinée d'organes infectés, en particulier la rate de rats lépreux, broyée avec le pancréas et l'épiploon chargé de bacilles, semblait en quelques jours d'étuve être une culture pure ou une concentration bacillaire après digestion de la pulpe par la trypsine du pancréas. Pour nous en assurer, nous avons, un grand nombre de fois, répété les recherches, avec de la pulpe glycérinée de rate, de foie de rat, de lapin ou même de cheval additionnée de pulpe pancréatique provenant du même animal. Nous avions constaté que la glycérine maintenait la stérilité relative du milieu, forcément infecté de germes étrangers, sans altérer les bacilles de la lèpre. D'autre part, la trypsine, en attaquant les protides, pouvait produire par action progressive des substances favorables à la multiplication des bacilles acido-résistants.

Nous avons fini par nous convaincre qu'il ne s'agissait pas en l'espèce de culture vraie, mais bien d'une concentration des germes à la surface d'une couche plus ou moins liquéfiée par l'action diastasique.

Les germes, dans de tels milieux, se conservent peu de temps à l'étuve. Souvent, au bout de six à huit jours, toute vitalité a disparu. Quelquefois cependant nous avons infecté des rats inoculés de cette pulpe maintenue à 37° pendant douze jours.

En 1929, nous avons repris avec Chorine des essais de culture dans du sang de lapin glycériné à 5, 10 ou 15 p. 100, maintenu sous huile de vaseline et ensemencé avec deux gouttes d'une émulsion très riche.

Quatre jours après, nous trouvons de gros amas de germes contenus dans des plages qui, après coloration par le Ziehl-bleu, paraissent roses et bordées ou non de noyaux de leucocytes.

Pour nous rendre compte de la nature de la substance constituant ces plages, nous avons enfermé du sang de lapin dans des tubes capillaires fermés à la lampe. En les ouvrant et en faisant des préparations successives du contenu, une heure, deux heures, trois heures, un, deux, trois, quatre, cinq, six, sept et huit jours plus tard, nous observons plusieurs phénomènes intéressants.

1° Les bacilles sont, après quelques heures, englobés par les leucocytes ou rassemblés autour d'eux ;

2° Au bout de vingt-quatre heures, le protoplasme des leucocytes, plus ou moins altéré, se colore par le Ziehl-bleu en rose ;

3° Au bout de huit jours nous constatons que les bacilles, qui étaient primitivement uniformément répandus dans le sang, se trouvaient rassemblés pour la plupart à une extrémité du tube capillaire, celle où il y avait un peu d'air enfermé dans le tube. Ce transport n'était pas dû à la pesanteur, car les tubes étaient maintenus rigoureusement horizontaux dans l'étuve. Ils avaient sans doute été entraînés par la migration des cellules blanches.

Ces observations mises à part, nous avons fait des repiquages de tube à tube. Chaque fois, nous répartissions deux gouttes de sang préalablement agité. Nous avons trouvé des plages bacillaires jusqu'au cinquième passage.

Le troisième passage, inoculé le 15 octobre au rat, l'a infecté, mais il ne s'est écoulé que douze jours depuis le premier ensemencement. La survie n'était donc pas plus longue que celle déjà observée par nous antérieurement. Avec les autres tubes, nous n'avons obtenu aucun processus d'infection.

Notre milieu devenait rapidement acide ; d'autre part, il manquait peut-être de substance alimentaire. Nous avons essayé de parer à ces deux inconvénients de la façon suivante : à de la gélose peptonée sucrée stérile, nous mélangions un peu de carbonate de chaux stérilisé dans l'eau physiologique. Après coagulation, nous avions un culot solide dans le fond du tube. Au-dessus nous disposions le sang, comptant ainsi fournir aux germes au moins une zone favorable à leur multiplication grâce à la peptone ou au sucre qui se répandaient dans la partie liquide en concentration faible et variable, de bas en haut, en même temps que le culot de gélose absorbait les substances nocives et corrigeait l'acidité du milieu.

Nos essais par cette méthode n'ont pas été plus heureux. En somme, pas plus avec le procédé de Shiga qu'avec celui de William Wherry ou le nôtre, nous n'avons réussi à cultiver le bacille de la lèpre du rat, et il est bien probable que les deux auteurs sus-cités n'ont pas mieux réussi avec le bacille de Hansen. Ce qui trompe, c'est que le premier ensemencement renferme une masse énorme de bacilles. Chaque repiquage en entraîne de grandes quantités, mais décroissantes. En somme, on obtient des reports et non des cultures successives.

Inoculations. — On sait qu'en 1921 (1) nous avons trouvé chez l'homme un germe en granules qui est inoculable au rat et que nous avons appelé, en raison de sa morphologie, *Mycobacterium pulviforme*. Ce germe, qui avait provoqué chez le malade qui en était porteur des symptômes identiques à ceux de la lèpre, dès le deuxième passage sur le rat, a pris les caractères du bacille de Stefansky dont on ne peut morphologiquement le différencier. Nous nous étions demandé si le bacille de Hansen ne pouvait pas, avec quelques artifices, être inoculé au rat ou si, chez l'homme, il ne pouvait pas y avoir plusieurs sortes d'infection lépreuse dont une viendrait du rat.

En dehors de ce cas unique, nous n'avons jamais réussi à faire prendre au rat une infection par un germe provenant d'un lépreux. Nous avons enregistré jusqu'ici quatorze tentatives infructueuses, les unes faites par nous seul, les autres avec Tisseuil, Markianos et Chorine. Souvent, nous avons trouvé des bacilles acido-résistants au point d'inoculation, mais, inoculés à d'autres rats, ces germes ont finalement disparu. Jamais nous n'avons observé de multiplication, ni de propagation des germes inoculés qui restaient en place, en quantité notablement moindre que celle qui avait été injectée, mais en très bon état de conservation et nullement altérés apparemment. Nous avons vu se garder ainsi jusqu'en janvier et même jusqu'en juillet 1928 des germes inoculés les 19 et 20 août 1926. C'est là une conservation beaucoup plus longue que celle qui avait été observée par Ivanov chez le cobaye (2).

Nos essais sur les souris n'ont pas mieux réussi que sur les rats. C'est pourquoi nous avions été surpris de voir un savant brésilien, le Dr Souza Araujo (3), annoncer qu'il avait infecté la souris parce qu'il trouvait douze jours plus tard des bacilles acido-résistants à l'autopsie. Il n'a pas tardé à se convaincre de son erreur parce que des bacilles tués par la chaleur se conservaient de même.

En somme, nous pensons à l'existence, dans la lèpre comme dans la tuberculose, de plusieurs races de bacilles susceptibles d'infecter l'homme, dont une viendrait du rat.

Conservation du virus. — La pulpe de rats infectés, qui ne se garde virulente à l'étuve que douze jours, se maintient invariable à la glacière un temps très long. Dans des tubes scellés, la pulpe additionnée d'eau physiologique s'altère rapidement. Dans un tube ainsi souillé et, à l'ou-

(1) *Bull. Acad. de méd.*, 8 mars 1921, p. 53.
(2) *Annal. Inst. Pasteur*, t. XVI, 1902.
(3) *Suplemento das Memorias Inst. Oswaldo Cruz*, 1928.

verture, dégageant une forte odeur d'hydrogène sulfuré, nous avons ajouté une notable proportion de glycérine. Deux jours plus tard, le tube a changé d'aspect ; au lieu de jaune, il était devenu rosé. Un peu de pulpe prélevée à ce moment paraît ne contenir que des bacilles acido-résistants en quantité apparemment plus considérable qu'avant, mais les germes d'impureté semblent avoir disparu. C'est cette observation qui nous a conduit à tenter la culture en pulpe glycérinée. Si cette tentative a échoué, nous avons au moins trouvé, par l'addition de glycérine dans la proportion de 40 à 50 p. 100, le moyen de maintenir très longtemps à la glacière et en tubes scellés à la lampe, cette pulpe virulente et inoculable avec succès.

Le 14 janvier 1924 nous enfermons en tube ainsi scellé un léprome broyé et additionné de son volume de glycérine. Le tube est mis à la glacière le même jour. Il en est retiré dix-sept mois plus tard, le 17 mai 1926, et inoculé à 15 rats. Tous ces rats se sont infectés.

Conclusion. — 1° La culture du bacille de Stefansky comme très vraisemblablement celle du bacille de Hansen n'ont pas encore été obtenues.

2° L'un et l'autre germes se conservent très longtemps, dix-huit mois, au point d'inoculation, sur un animal réfractaire, mais ils ont à ce moment perdu toute vitalité ;

3° Le bacille de la lèpre du rat se garde vivant à l'étuve pendant douze jours au maximum. A la glacière, en pulpe d'organes glycérinée et à l'abri de l'air, il est encore infectant au bout de dix-sept mois ;

4° Le bacille du rat peut accidentellement infecter l'homme.

LES MALADIES INFECTIEUSES EN PÉRIODE OBSTÉTRICALE

PAR

Henri VIGNES
Professeur agrégé à la Faculté,
Accoucheur de l'Hôpital de la Charité.

GÉNÉRALITÉS

Maladies infectieuses et grossesse.

Les maladies infectieuses aiguës sont, en général, aggravées par la gestation, tout au moins celles qui constituent une infection importante et aiguë ; les infections subaiguës, comme la fièvre typhoïde, sont peu aggravées ; il en est de même pour les infections bénignes, comme les oreillons ou la varicelle. Il est, cependant, difficile de se faire une opinion précise sur ces affections bénignes, car on ne juge dignes d'être publiés que les cas graves et on risque, à les lire, de retenir une opinion trop pessimiste.

L'aggravation que la gestation confère aux maladies infectieuses aiguës serait due : 1° au surmenage du foie, du rein et du système cardio-pulmonaire ; 2° à une anergie créée par l'état gravidique. Bar et ses élèves ont insisté sur ce second point, en donnant les preuves suivantes : *a*) il existe une anergie vis-à-vis de la tuberculose pendant la gestation ; *b*) la réaction de Schick s'obtient rarement dans les cas où l'on escomptait sa présence ; *c*) le Wassermann est fréquemment négatif ; *d*) les femelles enceintes des animaux de laboratoire peuvent être infectés par des microbes peu virulents.

Je tiens à signaler, ici, un travail récent de Sano (1) qui a étudié la résistance des femelles pleines aux toxines microbiennes :

1° si l'intoxication est légère, la femelle pleine a moins de symptômes que la femelle témoin ;

2° l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules réticulo-endothéliales est plus marquée chez la femelle pleine soumise à une légère atteinte de toxines et la leucocytose est plus marquée ; il y a donc une plus grande vitalité.

3° mais cette augmentation de vitalité se lie à un surmenage de l'organisme, et si l'intoxication est plus marquée, la femelle pleine « s'effondre ».

Les maladies infectieuses aiguës peuvent troubler l'évolution de la grossesse ; elles déterminent souvent la mort *in utero*, soit par transmission de l'infection au fœtus, soit par asphyxie (celle-ci reconnaissant comme cause

(1) *Japanese Journ. of Obst. and Gyn.*, 1927, t. X, p. 17.

l'hypotension maternelle, l'asphyxie maternelle, une hémorragie rétroplacentaire par endométrite) ; soit par hyperthermie (le fœtus étant privé de la possibilité d'abaisser sa température par évaporation).

La gestation est ainsi souvent interrompue par la mort du fœtus ; elle peut l'être aussi, par asphyxie ou par localisation de l'infection à l'endomètre.

Maladies infectieuses et accouchement

L'accouchement à terme, l'accouchement prématuré et l'avortement s'accompagnent d'une aggravation de l'état de la femme. Nous ne saurions dire si cette gravité tient à ce que les cas graves déterminent plus souvent l'avortement et l'accouchement prématuré que les cas bénins, ou bien s'il faut admettre que l'accouchement et l'avortement aggravent la maladie.

Maladies infectieuses et suites de couches.

1° Certaines infections peuvent se localiser à l'utérus post-partum et devenir l'origine d'une infection utérine qui évolue pour son propre compte.

2° La femme enceinte qui guérit d'une maladie infectieuse aiguë doit être particulièrement surveillée et soignée pendant des mois, faute de quoi son organisme, ayant fait les frais de la lutte contre la maladie et les frais de la gestation, peut être « détraqué » suivant des modes fort divers (tuberculose, apathie grave, hyperthyroïdisme, nervosisme, troubles mentaux, néphrite, insuffisance hépatique). Nos classiques n'ont pas assez insisté, à mon gré, sur cette donnée qui m'a semblé primordiale dans les cas que j'ai observés.

Maladies infectieuses et suites de naissance.

L'enfant né vivant peut être infecté *in utero* ou par contagion au cours des premiers jours qui suivent l'accouchement. Dans certaines maladies, il hérite d'une immunité passive passagère (1).

L'enfant né vivant et non infecté est très souvent un débile, même sans prématurité.

ÉTUDE DES DIVERSES MALADIES

Bronchite simple. — La bronchite n'est que peu modifiée par la gestation. Tout au plus, à inflammation égale, donnera-t-elle un peu plus de dyspnée qu'en dehors de la gestation. Il convient de signaler une amélioration momentanée des signes fonctionnels après l'hémorragie physiologique de la délivrance, laquelle tarit pour quelques quarts d'heure les sécrétions. Puis le tableau clinique continue son évolution.

Broncho-pneumonie. — *Allure clinique* : la dyspnée est très accentuée. *Pronostic maternel* : souvent, la mort survient rapidement après l'expulsion. *Pronostic obstétrical* : l'interruption de la gestation est fréquente.

Charbon. — La maladie charbonneuse est exceptionnelle chez la femme enceinte. Dans les observations que j'ai consultées, l'enfant a succombé après la naissance. L'étude expérimentale a montré des morts *in utero* : tantôt il y avait passage de la bactéridie et tantôt pas de passage. Dans d'autres cas, le fœtus survit et est momentanément immunisé.

Choléra. — L'*allure clinique* n'est pas modifiée par la gestation. Le *pronostic maternel* est aggravé, la motalité est de 60 p. 100 (57 p. 100 à Hambourg en 1892, Schütz).

Pronostic obstétrical : l'interruption de la grossesse est fréquente par localisation des microbes à la caduque (endométrite). Le passage de l'infection au fœtus est fréquent. *Pronostic pour l'enfant né vivant* : mortalité élevée.

Coqueluche. — *Pronostic obstétrical* : on a dit que les secousses de la toux favorisent l'accouchement prématuré. Pourtant, dans des épidémies importantes, il est arrivé qu'il n'y ait pas un seul cas d'interruption.

Pronostic pour l'enfant né vivant : la coqueluche du nouveau-né est très grave.

Une femme enceinte, vue par Goldschmied (2), accoucha dix jours après le début de la maladie, vingt jours avant le terme. On sépara l'enfant de sa mère et on le nourrit avec le lait maternel recueilli par expression. Ultérieurement on le mit au sein. Grâce à ces précautions, il ne fut pas infecté.

Biermer pense que les femmes en état de gestation sont plus prédisposées à l'infection coquelucheuse.

Sticker a rapporté l'observation d'une mère de cinq enfants atteints de coqueluche qui ne fut point contaminée, mais qui, plus tard, devenue enceinte d'un sixième, fut exposée à une contamination et fit une forme très grave.

Eugen Stransky (3) a rapporté l'observation d'une fillette née alors que sa mère était en pleine période convulsive, et qui ne fit pas de coqueluche parce qu'on la sépara aussitôt.

Diphtérie. — *Allure clinique* : l'extension au larynx est fréquente sous l'influence de la

(1) Voy. J. CHABRUN, De l'infection et de l'immunité en bas âge. *Thèse de Paris*, 1927, et X. LECLAINCHE, L'immunité transmise. *Thèse de Paris*, 1927.

(2) GOLDSCHMIED, Ueber Keuchusten am Ende der Schwangerschaft (*Wiener klin. Woch.*, 10 févier 1927, p. 186).

(3) EUGEN STRANSKY, Ueber congenitalen Infektionen (*Monats. für Kind.*, t. XLIII, mai 1929).

grossesse, et on observe souvent le croup d'emblée. Les formes malignes sont extrêmement rares et il n'y a pas d'augmentation du nombre des complications nerveuses. Si une trachéotomie est nécessaire, il faut se méfier du danger présenté par les veines thyroïdiennes dilatées par la congestion gravidique de la glande. La sérothérapie est habituellement bien supportée.

Le *pronostic maternel* est peu aggravé.

Pronostic obstétrical : il y a interruption dans un tiers des cas, la mort *in utero* est assez fréquente. On observe quelquefois la diphtérie vulvaire dans les suites de couches.

Pronostic pour l'enfant né vivant : on a décrit quelques cas d'infection congénitale, mais surtout il faut retenir la très grande possibilité de la contagion, l'enfant n'étant pas immunisé en général.

Encéphalite épidémique. — L'*allure clinique* de l'encéphalite n'est pas modifiée. On a observé des formes léthargiques et des formes myocloniques avec agitation et insomnies. Les séquelles sont fréquentes.

Pronostic maternel : la mortalité, qui est d'environ 25 p. 100 en dehors de la gestation, s'élève à 60 p. 100.

Pronostic obstétrical : quelques cas d'interruption. Il est très rare que le fœtus meure *in utero*. Le travail est parfois indolore (1).

Pronostic pour l'enfant né à terme ou près du terme : l'enfant s'élève bien en général. On a publié quelques cas de transmission congénitale.

Erysipèle de la face. — L'*allure clinique* n'est pas modifiée. Le *pronostic maternel* n'est pas spécialement grave (2).

Pronostic obstétrical : interruption dans un quart des cas, surtout si l'érysipèle s'étend. On observe des recrudescences *post partum* inquiétantes et même l'hyperthermie qui fait craindre l'infection utérine. Celle-ci est, d'ailleurs, possible par voie sanguine ou par infection vulvaire. On a observé quelques morts *in utero*.

Pronostic pour l'enfant né vivant : l'infection congénitale existe (septicémie ou érysipèle). La contagion à l'ombilic est possible lors de l'accouchement.

Grippe. — *Allure clinique* : dans certaines épidémies on a observé une prédominance de la forme gastro-intestinale sous l'influence de la gestation et, dans d'autres, une prédominance des formes nerveuses, hypertoxiques. Mais, surtout, on observe des accidents pulmonaires graves, des foyers de streptococcies pulmonaires et, encore, des formes cyanotiques (œdème aigu du poumon).

Pronostic maternel. Mortalité : 15 p. 100 s'il n'y a pas interruption et 40 p. 100 au moins s'il y a interruption causée par la maladie ou coïncidence de la maladie avec la date normale de l'accouchement. Farrar (3) a observé une mortalité de 80 p. 100 en 1918. La gravité croît avec l'âge ; pourtant, De Lee considère la maladie comme plus grave chez les jeunes.

Pronostic obstétrical : mort *in utero* assez fréquente (mauvais signe pour la mère). Avortement : 25 p. 100 s'il n'y a pas de pneumonie, 50 p. 100 s'il y a pneumonie. Les accouchements prématurés sont encore plus fréquents (60 p. 100). L'accouchement est souvent rapide et souvent exsangue. C'est peu après qu'on observe la production de foyers pulmonaires graves. Fréquemment apparaît après l'accouchement une infection puerpérale grave : le streptocoque est un microbe de sortie (4) ; de la phlegmatia, des hémorragies de la délivrance.

Pronostic pour l'enfant vivant. Mortalité : 25 %.

Thérapeutique : employer judicieusement et sans brutalité les tonicardiaques et l'adrénaline ; se méfier des antithermiques.

Maladie du sommeil. — Fréquence de l'avortement, qui cependant n'est pas fatal. Pas d'infection congénitale (5).

Méningite cérébro-spinale. — *Allure clinique* : céphalée, convulsions et coma. Fréquence de l'albuminurie, qui peut faire errer le diagnostic : en présence de convulsions et d'albuminurie chez une femme enceinte, on pense à l'éclampsie.

Pronostic maternel : le pronostic était fatal avant la sérothérapie.

Pronostic obstétrical : l'interruption est fréquente.

Pronostic pour l'enfant né vivant : on a publié un cas d'infection congénitale (6).

Mathias ayant observé la mort subite d'un enfant peu après sa naissance, constata à l'autopsie une méningite purulente, mais il ne put faire d'examen bactériologique, car la pièce avait été conservée dans le formol. Or, la mère était une porteuse saine de méningocoques ; la période d'incubation de la méningite cérébro-spinale étant courte, il faut supposer une infection néo-natale (7).

(1) Voy. Robinson, Encéphalite léthargique et gestation. *Thèse de Paris*, 1929.

(2) Petersen, Hauch, *Gyn. et Obst.* 1920, t, I, n° 1, p. 37 et 55.

(3) *Amer Journ. of Obstetrics*, février 1919.

(4) Bécardit, *Thèse de Paris*, 1919.

(5) Aubert, *Soc. de pathol. exotique*, séance du 13 octobre 1915. — Nattan-Larrier, *Soc. de méd. et d'hygiène tropicales*, séance du 26 mai 1921.

(6) Gradwohl, *Philadelphia monthly Journ.*, juillet et septembre 1899.

(7) *Zentrabl. für Gyn.*, 6 décembre 1930, p. 3074.

Oreillons. — L'*allure clinique* de l'infection ourlienne n'est pas modifiée par la gestation. Le pronostic maternel est bon.

Pronostic obstétrical : dans les cas publiés, il y a pas mal de métrorragies, d'avortements avec endométrite (peut être due à une ovarite).

Pronostic pour l'enfant né vivant : on a publié trois cas d'oreillons congénitaux et un cas de maladie de Little alors que la mère avait eu les oreillons au cinquième mois de la gestation.

J'ai inspiré à Louis Guilloux (1) une thèse intitulée « Infection ourlienne dans ses rapports avec la menstruation et la gestation ». Elle contient quelques observations utiles à consulter, mais certainement ne donne pas une idée complète de la question, car, plus que pour les autres maladies compliquant la gestation, il est probable que peu d'observations ont été publiées, étant donnée la bénignité ordinaire de l'affection.

Récemment Houel et Larribère (2) ont publié une observation d'avortement avec ovarite unilatérale. Micheleau (3) a observé une femme de trente-quatre ans, enceinte de sept mois, qui contracta les oreillons avec début bruyant comme chez les adultes. Au bout de vingt-quatre heures, elle fit de l'éclampsie et mourut. Bien qu'on puisse admettre que le rein était lésé antérieurement, il est supposable que ce sont les oreillons qui ont déclenché l'éclampsie et la mort.

Peste. — *Pronostic maternel* : presque fatal (4).

Pronostic obstétrical : l'interruption est constante.

Pneumonie. — *Allure clinique* : la plupart des auteurs admettent que la gestation donne une allure plus dramatique à la pneumonie ; la cyanose est marquée, l'hyperthermie est élevée et la dyspnée est très accentuée. Le *pronostic maternel* est aggravé. S'il n'y a pas d'expulsion, mortalité de 15 p. 100 ; s'il y a expulsion, 75 p. 100.

Pronostic obstétrical : interruption assez fréquente. Collapsus *post partum* et hémorragie. Mortalité élevée.

Pronostic pour l'enfant né vivant : débilité. Le passage du pneumocoque est possible, mais non constant ; le microbe se localise volontiers au poumon, pneumonie congénitale (5). Possibilité d'ophtalmie à pneumocoques.

Récemment Duskes et Dodge ont rapporté deux observations, l'une de septicémie à pneumocoque, l'autre d'angine à pneumocoque, où les deux fœtus avaient du pneumocoque dans le sang (6).

Rage. — *Pronostic obstétrical* : Démelin a observé une femme qui, traitée à l'Institut Pasteur, accoucha à terme d'un enfant né vivant.

Pronostic pour l'enfant né vivant : le passage du virus semble possible, mais il n'est pas constant.

Rhumatisme articulaire aigu. — *Allure clinique* : non modifiée. La tendance à l'ankylose signalée par von Noorden se rapporte vraisemblablement à des rhumatismes gonococciques.

Pronostic pour l'enfant né vivant : il existe des observations d'infection (7).

Rougeole. — *Allure clinique* non modifiée, mais il va de soi que les broncho-pneumonies sont très graves.

Pronostic maternel : mortalité 15 p. 100 (Fellner), surtout pendant les suites de couches.

Pronostic obstétrical : interruption dans 50 p. 100 des cas.

Pronostic pour l'enfant né vivant : débilité congénitale. L'enfant ne serait que rarement immunisé. On a observé d'assez nombreux cas de rougeole congénitale et quelques cas de contagion néonatale, lesquels seraient bénins grâce aux substances immunisantes du lait. On pourrait donc permettre l'allaitement. Le danger éventuel provient de la contagion des complications broncho-pulmonaires dont serait atteinte la mère.

C.-V. von Klein (8) a observé une femme qui, au sixième mois, eut une rougeole. Deux mois après, ayant fait un voyage de quatre heures, elle saigna et accoucha d'un enfant mort au cours du travail. Il y avait une hémorragie rétro-placentaire. L'auteur suppose qu'une hémorragie rétro-placentaire enkystée lors de la rougeole a rompu ses adhérences du fait du voyage et a décollé le placenta.

G.-W. Ronaldson (9) a accouché une femme qui était en pleine rougeole. Le nouveau-né n'en présentait aucun signe. Il fut nourri par sa mère. Au quatorzième jour, signes de rougeole, Koplik, catarrhe léger, érythème peu marqué ; la durée de l'incubation fait supposer à Ronaldson qu'il ne s'agissait pas d'infection congénitale. Il

(1) Louis Guilloux, Infection ourlienne dans ses rapports avec la menstruation et la gestation, *Thèse de Paris*, 1922, Vigot éditeur.

(2) Houel et Larribère, *Bull. de la Soc. d'obstétrique et de gynécologie*, 1929, p. 410.

(3) Micheleau, A propos d'un cas de mort par les oreillons au cours de la grossesse ; réflexions sur la sérothérapie ourlienne *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 10 juillet 1927.

(4) Laurentié et Tyan, à propos de cinq cas de peste bubonique, concluent, au contraire, 1° que la peste bubonique n'entraîne pas d'ordinaire l'interruption de la gestation ; 2° que l'état puerpéral ne cause aucune aggravation de la peste ; 3° que les enfants naissent et restent en bon état ; 4° que l'état de gestation ne saurait modifier le traitement sérique.

(5) Murit, La pneumonie congénitale. *Thèse de Paris*, 1908.

(6) Duskes et Dodge, Infection anténatale et morbidité fœtale (*Amer. Journ. of Diseases of children*, février 1928 p. 221).

(7) Haig Ferguson, *Edinb. Hosp. Rep.*, 1893 ; — Pocock, *Lancet*, 1882, deuxième semestre, p. 804.

(8) C.-V. von Klein, *Zentral. f. Gyn.*, 6 août 1927, p. 2037.

(9) G.-W. Ronaldson, *British Journ. of Children's Dis.*, 1926, p. 192.

invoque les substances immunisantes du lait pour expliquer la bénignité du cas.

Esch a décrit un cas de rougeole chez une femme enceinte au cours duquel les pulsations du cœur du fœtus ont été accélérées jusqu'au moment où la mère fut guérie.

Scarlatine et gestation. — *Allure clinique* : on a signalé qu'il existe fréquemment de l'oppression *sine materia* et que l'albuminurie n'est pas particulièrement fréquente. La scarlatine est d'ailleurs rare ; on a pu parler d'immunité gravidique avec retardement de l'infection qui apparaît après l'accouchement.

Le *pronostic maternel* semble très variable suivant les épidémies.

Pronostic obstétrical : interruption fréquente et, souvent, mort *in utero*.

Pronostic pour l'enfant né vivant : quelques cas congénitaux.

Scarlatine et suites de couches. — On a observé quelques épidémies de scarlatine puerpérale, d'ailleurs rares. Certains auteurs ont pensé qu'il s'agissait d'érythème scarlatiniforme secondaire à une streptococcie ; il semble bien, pourtant, que la scarlatine vraie existe : la transmission possible d'une scarlatine vraie aux médecins et infirmières qui soignent des scarlatines puerpérales, le phénomène de Schultz et Charlton (1) parlent dans ce sens. Il n'en est pas moins vrai que l'érythème scarlatiniforme a également son autonomie.

Allure clinique : en général, absence d'angine, comme si la porte d'entrée était utérine. Quand il y a angine, celle-ci est discrète. La maladie apparaît précocement, du deuxième au cinquième jour en général (2).

Elle débute par des frissons, un malaise général et de l'hyperthermie. Encore que l'hypothèse de la porte d'entrée utérine soit plausible, les signes utérins sont rares.

Symptomatologie non modifiée : il y a énanthème, puis exanthème, puis desquamation sans aucune particularité. Le rhumatisme est fréquent. Pour Pösch (3), l'exanthème se localise surtout à la partie inférieure du corps.

Pronostic maternel grave, mort par syndrome malin (diarrhée, dyspnée, hyperthermie, hypotension) ou par forme hémorragique.

Streptococcies diverses. — *Pronostic obstétrical* ; un foyer de streptococcie, par contagion manuelle ou par voie sanguine, implique une possibilité d'infection puerpérale. Il est possible qu'il conditionne certaines endométrites gravidiques et certains avortements (4).

Pronostic pour l'enfant né vivant : les microbes passent assez fréquemment (5). On observe des enfants qui naissent tarés du fait d'une infection par poussée streptococcique banale survenue au début de la gestation ; pour De Lee, le rôle tératogène d'un foyer streptococcique latent pourrait se comparer au rôle tératogène de la syphilis (6).

Suette miliaire. — *Pronostic maternel* : particulièrement grave, mort presque constante avec ou sans interruption préalable.

Typhoïde. — *Allure clinique* non modifiée. La vaccinothérapie est bien supportée.

Pronostic maternel : peu aggravé.

Pronostic obstétrical : fréquence assez grande des avortements et accouchements prématurés (deux tiers des cas, dit De Lee).

Pronostic de l'enfant né vivant : débilité, mortalité élevée, quelques cas de septicémie congénitale éberthienne. Présence d'agglutinines dans le sang.

Varicelle. — Sauf exception, évolution bénigne.

Robert Debré, Lévy-Solal, C. Netter et J. Longchamps ont apporté à la *Société médicale des hôpitaux* (séance du 4 décembre 1925) l'observation d'une primipare qui, au huitième mois d'une gestation jusqu'alors normale, vit apparaître une éruption varicelleuse discrète. En quelques heures, l'éruption se généralisa à tout le corps en même temps que s'établissait un coma progressif : frissons, légère raideur de la nuque, sans signe de Kernig, affaiblissement des réflexes. La ponction lombaire ne montra qu'un excès d'albumine. Malgré la thérapeutique (saignée, injection de sang de varicelleux convalescents, médication tonique), la mort survint dix-huit heures après le début de l'éruption. Les urines n'avaient montré qu'un léger louche d'albumine.

L'absence d'albumine avant les accidents, l'absence d'hypertension, l'évolution éliminaient l'éclampsie.

Les auteurs pensent à une varicelle maligne évoluant

(1) Un centimètre cube de sérum de convalescent injecté dans le derme d'un sujet atteint d'exanthème provoque au bout de six heures chez un sujet sain l'effacement local de l'éruption, s'il s'agit d'une scarlatine vraie. Consulter l'important travail de TOOMEY et AUGUST sur le blanchissement par le sérum du sang placentaire (*Amer. Journ. of Dis. of children*, novembre 1929, p. 953).

(2) Du troisième au cinquième jour dans les 11 cas observés par THEVENY (*Thèse de Lyon*, 1922) ; — dans les cas de FRUHINSHOLZ et A. LAVERGNE (Le problème actuel de la scarlatine des accouchées, *Gyn. et Obst.*, 1928, t. XVIII, p. 450) du troisième au sixième jour dans quatre cas, une fois au dixième jour ; — dans les observations de BAIZE et MAYER (La scarlatine puerpérale, *Presse médicale*, 3 août 1929, p. 1007), deux fois le troisième jour, trois fois le septième jour, une fois le dixième jour ; — dans l'observation de GROSSE et MATTEI (A propos de la scarlatine des accouchées, *Gazette médicale de Nantes*, 1929, p. 596), le troisième jour.

(3) POSCH, Ueber. Scharlach im Wochenbett (*Zeitschrift für Geb. und Gyn.*, vol. XC, cahier 3, janvier 1927).

(4) H. VIGNES, *Bull. de la Soc. d'obst. et de gyn.*, séances du 14 juin 1926 et du 10 janvier 1927.

(5) WIDAL et WALLICH, *C. R. de la Société de biol.*, 1898.

(6) DE LEE, *The Bull. of the Lying-in Hosp. of the City o New-York*, janvier 1917.

sur un terrain spécial (gestation) et frappant électivement les tissus d'origine ectodermique, peau et névraxe.

Variole. — *Allure clinique* grave : les formes hémorragiques et les formes confluentes sont habituelles ; les métrorragies sont très fréquentes.

Pronostic maternel grave, recrudescence au début des suites de couches ; les hémorragies de la délivrance viendraient compliquer le tableau clinique.

Pronostic obstétrical : interruption dans les formes graves et, assez souvent, dans les formes discrètes.

Pronostic pour l'enfant né vivant : la variole congénitale existe ; le fœtus né vivant peut être et ne pas être immunisé : la mortalité de ces enfants est très élevée. Puig y Roig a observé un cas de variole congénitale, alors que la mère vivant en milieu contaminé n'avait pas été atteinte par la maladie.

LA CHIMIOTHÉRAPIE DU CHARBON BACTÉRIDIEN

PAR

Ach. URBAIN
de l'Institut Pasteur.

Depuis que Marchoux (1) et Sclavo (2) ont préparé presque simultanément, l'un en France, l'autre en Italie, un sérum anticharbonneux, le traitement sérothérapique a été appliqué systématiquement dans les cas de charbon bactéridien de l'homme et des animaux, avec le plus grand succès. Cependant, il arrive que dans certaines circonstances le médecin qui n'a pas à sa disposition le sérum nécessaire pour entreprendre un traitement d'urgence de pustule maligne est dans l'obligation d'entreprendre un autre traitement. Parmi ceux préconisés, la chimiothérapie tient la première place. En effet, depuis de nombreuses années déjà un certain nombre de substances chimiques ont été conseillées pour combattre l'infection charbonneuse spontanée ou expérimentale. C'est Becker (3) (1911) qui le premier a employé, avec succès, le salvarsan pour traiter le charbon humain ; ces résultats heureux obtenus avec le salvarsan et le néosalvarsan dans le traitement de la pustule maligne chez l'homme, ont été confirmés par Roos (4) (1912), Bettmann et Laubenheimer (5), (1912) et Mokrzecki (6) (1913). Schuster (7) a utilisé aussi le salvarsan pour traiter le charbon expérimental du lapin. Cambessédès et Reilly (8) (1925), se basant sur ces premières recherches, ont essayé de protéger le cobaye contre l'infection expérimentale charbonneuse au moyen de l'arsénobenzol ; ils ont échoué dans leur tentative ; les animaux traités par cette substance succombent comme les témoins. Contrairement à ces expériences, Stolygvo (9) (1927) a constaté que l'arsénobenzol et le novarsénobenzol exercent une action très nette dans le charbon expérimental ; les résultats sont meilleurs chez le lapin que chez le cobaye. Par contre, le stovarsaol et le tréparsol, employés dans les mêmes conditions, se sont montrés inactifs. Kurotchklin et Reimann (10) (1930) ont appliqué aussi le néosalvarsan dans l'infection charbonneuse expérimentale de la souris, du cobaye et du lapin. Cette préparation s'est montrée sans action chez la souris et le lapin, mais, par contre, aux doses de 5, 10 ou 20 milligrammes par kilogramme de poids vif, elle a protégé 12 cobayes sur 21 traités. Le virus employé pour éprouver ces animaux était très virulent ; il provenait d'un cas de pustule maligne humain.

Étant donnée la divergence des résultats obtenus par ces divers auteurs, nous avons repris la question avec Théobalt et Vallée (11) (1930) et recherché sur l'infection charbonneuse provoquée expérimentalement chez le lapin et le cobaye l'action préventive et curative de diverses substances : novarsénobenzol (Billon) (dioxydiamido - arsénobenzol - éthylène - sulfoxylate de soude) ; silbersalvarsan (Hœcht) (sel sodique du dioxydiamido-arsénobenzol argentique) ; stovarsol (sel sodique) ; moranyl (309 Poulenc, 205 Bayer) ; acétylarsan (oxyacétylaminophénylarsinate de diéthylamine) ; cardyl (campho-carbonate de bismuth en solution huileuse) ; crisalbine (thiosulfate d'or et de sodium) ; gonacrine et salicylate de soude. Les doses utilisées de ces substances pour le cobaye et le lapin, par kilogramme de poids vif, furent les suivantes : novarsénobenzol, 15 centigrammes ; silbersalvarsan, 10 cgr. ; stovarsol, 10 cgr. ; moranyl, 10 cgr. ;

(1) *Ann. Inst. Pasteur*, 1895, p. 784.
(2) *Centr. f. Bakt.*, t. XVIII, 1895, p. 744.
(3) *Deutsch. Zeitschr. f. Chir.*, t. CXII, p. 265, et *Deutsch. med. Wochenschr.*, t. XXXVIII, p. 545.
(4) *Zeitsch. f. Immunitätsf.*, t. XV, 1912, p. 487.
(5) *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1912, t. XXXVIII, p. 349.
(6) *Münch. med. Wochenschr.*, mai 1913, p. 1089.
(7) *Münch. med. Woschenschr.*, février 1912, p. 349.
(8) *Bull. de la Soc. de méd et d'hyg. trop.*, 25 juin 1925.
(9) *Cent. f. Bakter.*, t. CII, 1927, p. 364.
(10) *Journ. of inf. Dis.*, t. XLVI, 1930, p. 38.
(11) *C. R. Soc. biol.*, t. CIV, 1930, p. 1204.

acétylarsan, 18 cgr. ; cardyl, 95 mgr. ; crisalbine, 5 cgr. ; salicylate de soude, 20 cgr. ; gonacrine, 6 cgr. Les animaux ont été éprouvés par la voie sous-cutanée, soit par le deuxième vaccin charbonneux à la dose de 0cc,1 pour le cobaye et de 1 centimètre cube pour le lapin ; soit par une culture virulente de bactéridies charbonneuses, qui tue régulièrement le lapin à la dose de 1/100 000 de centimètre cube de culture en bouillon de vingt-quatre heures; cette dernière souche n'a été employée que chez le lapin.

Nos recherches ont été effectuées sur de nombreux lots de cobayes et de lapins. Les résultats que nous avons obtenus peuvent se résumer ainsi : le novarsénobenzol, le stovarsol et le silbersalvarsan peuvent protéger un certain nombre de lapins contre l'infection charbonneuse, à la condition d'utiliser une souche de charbon de faible virulence (deuxième vaccin). Par contre, chez le cobaye, beaucoup plus sensible à la bactéridie charbonneuse que le lapin, seul, parmi toutes les substances étudiées, le novarsénobenzol a pu protéger contre l'infection charbonneuse deux animaux sur douze.

***

En se basant sur les premières recherches que j'ai citées, quelques auteurs ont traité des cas de pustule maligne de l'homme, par le novarsénobenzol, avec succès. C'est ainsi que Arquellada y Systo (1), Maes (2), Raux (3) ont donné des observations où cette substance, employée dans des cas graves de charbon, s'est toujours montrée efficace. Grasser (4) a traité 54 cas de pustule maligne par des injections intraveineuses de novarsénobenzol à des doses variant de 0gr,45 à 0gr,60 à deux jours d'intervalle et à trois reprises. A l'exception de 4 sujets dont le traitement avait été entrepris tardivement et qui succombèrent, tous les autres se rétablirent rapidement. Plus récemment enfin, Couparoussos (5) a observé, en cinq ans, à l'hôpital des réfugiés de Cosani (Macédoine occidentale), 78 cas de pustule maligne. Un grand nombre de ces cas paraissait avoir été transmis par les animaux, ce qui souligne l'importance de l'infection charbonneuse dans la région. Le néosalvarsan, employé dans tous ces cas, lui a fourni les meilleurs résultats.

(1) *Pediatra Española*, 31 mars 1923.
(2) *Soc. méd. hyg. tropic.*, séance du 31 janv. 1924, p. 115.
(3) *Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, janvier 1927.
(4) *Wien. klin. Woch.*, 13 mars 1924.
(5) *Arch. Inst. Pasteur hellénique*, t. II, 1930, p. 353.

***

Personnellement j'ai été à même d'utiliser le novarsénobenzol dans deux cas de pustule maligne, dans les conditions suivantes : Villégiaturant dans le Lot, je suis appelé un soir d'urgence par le Dr F... de Saint-Simon afin de procéder à l'examen de l'exsudat prélevé dans un œdème très suspect qu'il vient de constater chez deux jeunes bergers qui ont dépouillé, trois jours auparavant, un mouton ayant succombé brusquement. Après coloration par la méthode de Gram, je constate sur les frottis de nombreux bacilles ayant l'apparence morphologique de la bactéridie (6). Les malades sont très abattus, l'un a un œdème volumineux de la face ; l'autre présente un œdème à l'avant-bras droit dont le point de départ paraît être une excoriation superficielle. La température est de 40°. Le diagnostic de pustule maligne est posé. Dans l'impossibilité d'obtenir du sérum anticharbonneux immédiatement, je conseille l'emploi du novarsénobenzol. Les malades reçoivent, par la voie veineuse, 0gr,60 du médicament. Cette injection est renouvelée trois jours de suite, à la même dose. Le résultat fut merveilleux. L'œdème se résorba rapidement, la température baissa régulièrement et en cinq jours la guérison fut obtenue.

***

Il est aussi permis d'associer dans les cas d'urgence la chimiothérapie à la sérothérapie. En l'absence de sérum on peut commencer par traiter le malade par le novarsénobenzol et ensuite instituer, sitôt que possible, un traitement sérothérapique. J'ai pu procéder ainsi au cours d'une petite épidémie constatée sur un troupeau. Le vétérinaire traitant est appelé d'urgence dans une ferme où une vache charollaise venait de succomber. L'autopsie montre les signes habituels du charbon : rate énorme; sang incoagulé, congestion généralisée; urine rougeâtre. L'examen du sang est positif, il renferme un nombre considérable de bactéridies. Deux autres animaux du troupeau ne mangent pas depuis quelques heures, ils sont tristes, leur température est élevée (40°,5). L'enquête faite par le vétérinaire éclaire le diagnostic. Ce troupeau a pâturé dans une prairie suspecte où le bétail n'était envoyé les années précédentes qu'après avoir subi la vaccination

(6) Le diagnostic de charbon bactérien a été confirmé au laboratoire ; la moelle osseuse d'un os long provenant du mouton dépouillé par les deux malades, a fourni une culture pure de bactéridies charbonneuses.

anticharbonneuse. Par une omission regrettable, le propriétaire n'a pas fait vacciner ces animaux cette année et il envisage les pires éventualités. Du sérum et du vaccin anticharbonneux sont demandés télégraphiquement à l'Institut Pasteur et, sur mon conseil, les deux malades reçoivent, par la voie veineuse, 3 grammes de novarsénobenzol pendant deux jours ; le troisième, ils sont soumis à l'action du sérum anticharbonneux expédié par l'Institut Pasteur. Ces deux animaux guérissent ; le reste du troupeau (quinze animaux) soumis, à la vaccination intradermique avec le deuxième vaccin, n'a pas présenté de nouveaux cas alarmants.

Chez l'homme, Brenthall (1) a utilisé avec succès ce procédé dans des cas de pustule maligne constatés chez des tanneurs ; il associait le sérum anticharbonneux au néosalvarsan ou au stabilarsan ; les observations qu'il relate sont favorables à la méthode.

***

En résumé, si le sérum anticharbonneux reste le procédé de choix pour traiter le charbon humain, en son absence le médecin peut employer le novarsénobenzol qui, à la condition d'être utilisé d'emblée à haute dose, est susceptible de juguler rapidement l'infection. L'association novarsénobenzol et sérum anticharbonneux peut être aussi envisagée, le premier préparant très heureusement l'action du second.

(1) *The Lancet*, t. CCXIX, 29 nov. 1930, p. 1174.

LA TULARÉMIE

PAR

E. SACQUÉPÉE et J. FRICKER

La tularémie est une maladie de certains rongeurs, et en particulier du lapin sauvage qui doit son nom au comté de Tulare en Californie où elle a été décrite pour la première fois. Il semble que ce soit un chasseur du nom de Martin qui ait d'abord, en 1907, signalé cette affection, mais sans l'individualiser nettement. Il faut d'ailleurs noter que cette maladie était connue dans les milieux populaires bien avant que les chercheurs de laboratoire ne s'en préoccupent. C'est ainsi qu'à Washington, depuis très longtemps, les ouvriers amenés par leurs occupations à manipuler des lapins de garenne pour l'approvisionnement du marché avaient remarqué que certains d'entre eux contractaient une maladie spéciale à laquelle ils avaient donné le nom significatif de « fièvre du lapin ».

Quoi qu'il en soit, ce n'est qu'en 1912 que Mac Coy et Chapin établirent d'une manière certaine l'existence d'une maladie épidémique sévissant sur certains écureuils, maladie à laquelle ils donnèrent le nom de « maladie des rongeurs à forme de peste », et dont ils purent isoler et étudier l'agent causal.

Par la suite, il fut pratiqué à ce sujet d'assez nombreuses recherches au nombre desquelles il faut surtout citer celles de Francis. Point particulier à noter, sur lequel Francis insiste d'ailleurs avec une certaine fierté, c'est la seule maladie dont les divers caractères aient été découverts uniquement par des chercheurs américains.

La tularémie, qui, au début, paraissait étroitement confinée dans certaines régions des États-Unis (Californie, Utah, Wyoming, Colorado), semble actuellement avoir subi déjà une diffusion importante. C'est ainsi qu'Ohara, ayant décrit en 1926 une affection épidémique et contagieuse sévissant sur les lapins sauvages de diverses contrées du Japon, les recherches de laboratoire ne tardèrent pas à montrer qu'il s'agissait de cas typiques de tularémie. En 1930, à la suite des observations faites par Zeiss en Russie sur une épizootie semblable à la peste chez des lapins, les recherches sérologiques et bactériologiques effectuées par Sarchi démontrèrent qu'il s'agissait de tularémie. Enfin cette affection aurait également été observée en Norvège et en Angleterre. On voit ainsi que la tularémie s'observe maintenant dans d'assez nombreux pays. Il n'y aurait donc rien d'étonnant à ce qu'elle fasse un

jour ou l'autre apparition sur notre territoire, et il n'est peut-être pas inutile pour cette raison de retracer maintenant les grandes lignes de cette affection.

Données épidémiologiques.

La tularémie est avant tout une maladie de certaines espèces de rongeurs ; ces derniers peuvent accidentellement la transmettre à l'homme.

Chez les rongeurs, quelques espèces paraissent constituer jusqu'ici le réservoir de virus de cette maladie. Ce sont surtout les diverses variétés de lapins sauvages des États-Unis qui sont atteints ; l'affection semble sévir chez eux à l'état endémique, avec de temps en temps des flambées épidémiques causant alors un nombre important de victimes. Il n'est pas rare, dans ces périodes, de rencontrer dans la campagne des lapins malades incapables de fuir, qui sont ramassés par des chasseurs ou des cultivateurs. Contrairement au lapin sauvage, le lapin domestique n'est jamais atteint spontanément de tularémie, sans doute à cause de sa vie sédentaire et isolée qui restreint les contacts, car il est très réceptif expérimentalement.

En dehors des lapins sauvages, peu nombreuses sont les espèces chez lesquelles on a pu constater des cas de tularémie. Il faut citer cependant l'écureuil terrestre (*ground squirrel*) des États-Unis et tout à fait exceptionnellement le lièvre, le rat musqué, le rat d'eau, l'opossum, le hamster. Enfin, des cas de tularémie auraient même été signalés chez le mouton, le loup et chez les cailles.

La transmission de la maladie de lapin à lapin dans les conditions habituelles se fait uniquement, semble-t-il, par l'intermédiaire des insectes piqueurs. Ce sont surtout la tique du lapin (*Hæmophysalix leporis*) et le pou du lapin (*Hæmodipsus ventricosus*) qui remplissent le rôle d'agents vecteurs du virus, et assurent ainsi la perennité de l'infection chez les lapins sauvages. Ces deux espèces d'insectes piqueurs ne s'attaquant par contre jamais à l'homme, il n'y a pas à les redouter pour la contagion du lapin à l'homme.

Chez l'homme, la maladie apparaît uniquement parmi ceux que leurs fonctions appellent à vivre au contact des rongeurs infectés ou de leurs dépouilles : chasseurs, vendeurs de gibier, et travailleurs de laboratoire. Elle est transmise de l'animal à l'homme.

Cette transmission peut s'effectuer de deux façons différentes. La première est le *transport par les insectes piqueurs*. Nous disons « transport », car il s'agit en effet dans ces cas d'une simple inoculation du microbe à l'homme au moment de la piqûre, le virus ne subissant pas d'évolution dans le corps de l'insecte, comme on l'observe pour d'autres maladies.

L'insecte incriminé le plus anciennement est un Tabanidé, *Chrysops discalis*, très fréquent chez les chevaux sur lesquels il vit dans les replis de la peau. On l'observe non seulement aux États-Unis, mais encore dans divers autres pays et en particulier dans la région balkanique. Ne volant que difficilement, et d'un vol lourd, il ne s'éloigne que très peu des chevaux, s'attaque assez rarement à l'homme et évidemment surtout à ceux qui s'approchent des chevaux.

Son rôle comme agent de contamination de l'homme est, depuis longtemps, très en faveur dans les milieux populaires ; c'est ainsi que dans l'Utah, où cette mouche est connue sous le nom de mouche du daim, *deer fly*, elle a donné son nom à la maladie qui est désignée sous le nom de *deer fly fever*. La démonstration scientifique en a été faite en 1921 par Mayne, qui a pu conférer expérimentalement la tularémie à l'animal au moyen de la piqûre de *Chrysops discalis*.

Mais ce Tabanidé est loin d'être le seul insecte piqueur susceptible de transmettre l'affection. C'est ainsi que Francis a pu inoculer la tularémie à la souris blanche en la faisant piquer par un pou, une puce ou une punaise infectée. Il a pu réaliser également l'infection du cobaye en le faisant piquer par la mouche *Stomoxys calcitrans* et celle de l'écureuil par la piqûre de la puce *Ceratophyllus acutus*. Enfin le rôle d'une tique, *Dermaceutor andersoni* est également démontré.

En résumé, la plupart des insectes piqueurs s'attaquant à l'homme semblent susceptibles de lui transmettre cette affection, à condition évidemment de s'être infectés au préalable sur un animal atteint de tularémie.

Le second moyen de contamination de l'homme consiste dans le contact direct d'un rongeur infecté. En pareil cas, la contagion paraît s'effectuer avec une facilité extrême. Les travailleurs de laboratoire y sont exposés d'une manière toute spéciale. Cette contamination directe peut se produire sans qu'il y ait de solution de continuité apparente de l'épiderme. Dans les 17 cas cités par Francis survenus chez des travailleurs de laboratoire, on ne put relever aucune érosion quelconque de la peau susceptible d'avoir fait pénétrer par effraction le virus dans l'organisme. On pouvait donc déjà, d'après ces constatations, supposer que le germe était susceptible de pénétrer à travers la peau saine. Francis montra en effet que, chez le cobaye, le maladie peut être

transmise par application du virus sur la peau simplement rasée. Une expérience cruciale montre qu'il en est de même chez l'homme : Ohara frotta le dos de la main gauche de sa femme avec du sang et de la sérosité provenant d'un lapin mort de tularémie; vingt minutes après il procéda au nettoyage de la peau ainsi infectée à l'aide d'un savonnage. Deux jours plus tard, les premiers symptômes de la maladie se montraient, caractérisés par de la céphalée et une adénite axillaire gauche légère. Au quatrième jour, la fièvre faisait son apparition et atteignait son maximum le sixième, puis l'adénite axillaire augmenta de volume et finit par aboutir à la suppuration. De la sorte, la transmission de cette affection à travers la peau saine était scientifiquement démontrée.

Ces deux modes de contagion, transport par les insectes cuticoles et inoculation directe transcutanée, nous expliquent la contagion relativement facile de la maladie à l'homme, dans le voisinage immédiat d'animaux malades.

Aspect de la maladie.

Chez les rongeurs. — Chez les rongeurs, l'affection se présente comme une véritable peste, et c'est ainsi qu'en 1911 Mac Coy décrivait cette affection sous le nom d'*affection des rongeurs à forme de peste.* L'animal atteint se roule en boule, ses poils se hérissent, il perd sa démarche sautillante et se traîne péniblement sur le sol; aussi à ce moment le capture-t-on sans difficulté; il meurt en quelques jours. A l'autopsie on note une hypertrophie des ganglions lymphatiques contenant à leur intérieur des foyers de nécrose ; la rate et le foie sont congestionnés et assez souvent ce dernier présente à sa surface de nombreuses petites granulations.

Chez l'homme. — Chez l'homme, la tularémie peut évoluer sous des types cliniques parfois assez différents.

Le plus commun est la *forme à adénites suppurées.* Dans cette forme, après une incubation moyenne de trois à cinq jours, l'affection débute brusquement par un violent frisson avec ascension thermique rapide au voisinage de 40°. En même temps, on note de la céphalée, des vomissements, une courbature générale. Les jours suivants la fièvre se maintient élevée, accompagnée d'une asthénie profonde aboutissant parfois à un véritable état comateux.

Presque en même temps que ces phénomènes généraux apparaissent les symptômes locaux : traînées de lymphangite prenant leur origine au point de contamination et aboutissant aux ganglions correspondants, le plus souvent axillaires ; ces derniers augmentent de volume, s'empâtent, s'entourent de périadénite et deviennent un peu sensibles à la pression, mais sans douleurs spontanées bien vives. Dans la moitié des cas environ, le processus ganglionnaire aboutit à la suppuration.

Ces symptômes persistent pendant fort longtemps, l'hyperthermie en particulier dure plusieurs semaines. Peu à peu cependant la température baisse en même temps que les ganglions reviennent lentement à leur volume primitif, ce qui demande plusieurs mois. La convalescence elle-même est également très longue et une asthénie profonde persiste pendant des mois. D'après Francis, ce n'est guère qu'après un an qu'un ouvrier convalescent de cette affection, exerçant un métier pénible, est en état de reprendre son travail. Mais la tularémie n'entraîne la mort que d'une manière tout à fait exceptionnelle.

Pour un médecin non prévenu et en l'absence d'examens de laboratoire, ce type clinique peut entraîner des erreurs de diagnostic, l'affection étant prise pour une *fièvre typhoïde, une grippe, et surtout pour la peste.*

Un autre type classique qui ne s'observe guère que dans les infections accidentelles de laboratoire est la *forme à allure typhoïde.* Dans ces cas il n'y a pas d'engorgement ganglionnaire, mais, ce symptôme négatif mis à part, tous les autres symptômes généraux sont sensiblement les mêmes que dans la forme précédente. L'évolution est également très longue, la fièvre persiste souvent pendant plus d'un mois, et l'asthénie consécutive est très marquée.

En dehors de ces deux types cliniques, on a pu observer des *formes anormales* tout à fait exceptionnelles. C'est ainsi que trois ophtalmologistes de Cincinnati ont observé chacun un cas d'une *forme oculo-ganglionnaire* se manifestant par une conjonctivite grave, engorgement ganglionnaire et phénomènes généraux. Seuls les examens bactériologiques pratiqués par Wherry et Lamb permirent d'établir la nature exacte de cette maladie. Les auteurs purent en effet isoler le *Bacterium tularense* en culture pure à partir des organes des cobayes inoculés avec les sécrétions oculaires de ces malades.

Enfin une dernière forme est la *forme ganglionnaire simple,* dans laquelle la maladie se manifeste uniquement par les phénomènes locaux habituels à la tularémie sans phénomènes généraux. C'est en somme une tularémie décapitée de ses symptômes généraux. Cette forme décrite par Siecke paraît tout à fait rare.

Quelle que soit la modalité clinique sous laquelle elle se présente, cette maladie paraît conférer une *immunité* solide. Le seul cas de récidive que l'on connaisse jusqu'à présent concerne un travailleur de laboratoire qui, faisant sans gants, au laboratoire vétérinaire de Washington, l'atopsie d'un animal mort de tularémie, contracta à nouveau cette infection alors qu'il l'avait déjà eue vingt-neuf mois auparavant.

Diagnostic par les examens de laboratoire.

Comme on l'a vu, si le diagnostic clinique de la tularémie peut parfois être difficile dans sa forme typique, il est le plus souvent impossible par la seule clinique dans les formes anormales. Aussi le laboratoire a-t-il toujours un rôle utile et parfois décisif dans les cas douteux.

Le germe spécifique est connu.

Les recherches de Mac Coy et Chapin en 1912 ont en effet permis de découvrir le *Bacterium tularense*. Ce germe a été par la suite étudié par divers auteurs et surtout par Francis.

Il se présente sous la forme d'un bacille très petit mesurant 0μ,3 à 0μ,7 de longueur sur 0μ,2 de large. C'est dire qu'il est à la limite de la visibilité et peut tout juste être aperçu en utilisant les plus forts grossissements. Il est immobile et se colore bien par les colorants usuels, en particulier le violet de gentiane et la fuchsine. Il ne prend pas le Gram.

On le trouve en abondance dans les frottis d'organes des animaux infectés spontanément ou expérimentalement (foie, rate, ganglions). Dans ces frottis, il paraît entouré d'une capsule claire. Enfin il est dépourvu de spores.

Ce germe, aérobie strict, ne pousse pas sur les milieux ordinaires. Par contre, Mac Coy et Chapin ont pu le cultiver sur un milieu spécial à base de jaune d'œuf coagulé. Comme ce milieu est d'une préparation délicate, Francis a montré par la suite que la culture pouvait avantageusement être pratiquée sur sérum gélosé glucosé et sur gélose glucosée au sang. Mais le meilleur milieu, d'après Francis, serait constitué par de la gélose additionnée de 0,02 p. 100 de cystine. Sur ce milieu, le bacille pousse en général assez abondamment en formant une traînée glaireuse sur toute la longueur de la strie d'ensemencement. On n'observe que de rares colonies isolées mesurant en général 1 à 2 millimètres de diamètre qui ne s'étalent jamais en vieillissant.

L'isolement du germe se réalise facilement à partir des divers organes des animaux malades. Par contre, on n'est pas parvenu jusqu'à présent à l'isoler directement du sang ou d'autres organes de l'homme.

La vitalité est faible ; il est détruit en dix minutes par une température de 55° à 60°.

L'INJECTION SOUS-CUTANÉE DE PRODUITS PATHOLOGIQUES riches en bacilles (pus ganglionnaire, ou sur le cadavre émulsion d'organes) au cobaye ou au lapin constitue le moyen le plus sûr d'établir le diagnostic. L'animal inoculé succombe en une semaine environ. A l'autopsie, on observe les lésions habituelles de la tularémie, c'est-à-dire une transformation caséeuse des ganglions, et une hypertrophie de la rate et du foie. Ces derniers organes et le sang contiennent le microbe spécifique qu'on peut mettre en évidence sur les frottis et par la culture sur les milieux spéciaux que nous avons décrits ; enfin l'affection est réinoculable en série à l'animal.

Ce procédé de diagnostic par inoculation à l'animal de produits pathologiques n'est pas toujours possible, et d'autre part il est assez long. Aussi semble-t-il que le procédé de choix à mettre en œuvre soit le *séro-diagnostic*. Le *Bacterium tularense* est en effet agglutiné spécifiquement par le sérum des sujets atteints de tularémie. L'agglutination commence à se manifester au cours de la deuxième semaine de la maladie et présente son maximum à la fin de la troisième ou de la quatrième semaine. A ce moment, le taux d'agglutination se trouve en général au voisinage de 1/100. Quelques auteurs cependant ont noté une coagglutination pour *Bacillus abortus* de Bang et pour *Micrococcus melitensis*. Dans ces cas, le taux de ces agglutinations est toujours beaucoup moins élevé que pour le *Bacterium tularense*, ce qui permet le diagnostic même sans avoir recours à l'épreuve de la saturation des agglutinines.

Le séro-diagnostic reste positif le plus souvent pendant plusieurs années après l'affection.

Prophylaxie et traitement.

La prophylaxie de cette maladie, redoutable surtout par l'incapacité de travail prolongée qu'elle entraîne, se fera d'abord par l'abstention complète de toute manipulation de lapin sauvage paraissant en mauvais état de santé ou se laissant attraper facilement.

Pour les cuisiniers, marchands, etc., il y aura lieu de se méfier surtout des lapins de garenne présentant de nombreuses petites granulations sur le foie. Enfin les travailleurs de laboratoire ne devront pratiquer l'autopsie des animaux morts de cette affection qu'en s'entourant des

plus grandes précautions (gants de caoutchouc, masque, pinces, etc.).

Vis-à-vis des insectes hématophages, la prophylaxie consiste à se préserver de leur piqûre. Cette prophylaxie d'ailleurs est fort difficile, en raison de la multiplicité des insectes susceptibles de propager l'affection.

Le *traitement* de la tularémie n'est pas encore bien déterminé. Le malade doit rester au lit aussi longtemps qu'il y a de la fièvre. Il semble préférable de ne pas inciser les adénites, même quand il y a de la fluctuation. Aucun vaccin préventif ni aucun sérum curatif n'a encore été préparé. Le salvarsan en injection intraveineuse serait jusqu'ici le meilleur médicament. A la suite de ce traitement, Ohara aurait vu la fièvre céder en quelques jours, les ganglions diminuer de volume et l'état général se remonter rapidement.

MESURES PRISES CONTRE LA POLIOMYÉLITE DANS L'ARMÉE A L'OCCASION DE L'ÉPIDÉMIE ESTIVALE DE 1930

PAR

M. Ch. DOPTER
Médecin général inspecteur de l'Armée,
Membre de l'Académie de médecine.

Des données acquises depuis quelques années sur l'épidémiologie et l'étiologie de la maladie de Heine-Medin il a été facile de déduire les règles prophylactiques qu'il y avait lieu d'appliquer pour lutter contre la propagation de cette infection. Sauf peut-être à l'étranger où la poliomyélite s'est montrée parfois envahissante et s'est fait remarquer à plusieurs reprises par une extension insolite, je ne sache pas que la prophylaxie ait été mise en pratique d'une façon régulière. Aussi n'est-il pas inutile d'exposer brièvement les mesures qui ont dû être prises dans l'armée à l'occasion de l'épidémie sévère, — la plus sévère sans doute qui se soit manifestée depuis longtemps sur notre territoire, — qui s'est développée en été 1930 en plusieurs régions de France, plus particulièrement dans nos départements de l'Est, Haut-Rhin, Moselle et Bas-Rhin.

Malgré le peu de réceptivité de l'âge adulte vis-à-vis du virus poliomyélitique, il était de toute nécessité de protéger les troupes contre son action pathogène; une prophylaxie rigoureuse s'imposait d'autant plus qu'à cette période de l'année, de nombreuses convocations de réservistes avaient été lancées ou étaient sur le point de l'être ; il fallait éviter chez eux des contaminations qui auraient pu, une fois leur retour dans leurs foyers, entraîner la diffusion du mal dans leurs régions d'origine. De même, il fallait craindre l'apport du virus par des réservistes provenant de localités contaminées.

La prophylaxie à mettre en œuvre devait dès lors viser un double but :

1° Protéger les troupes contre l'infection née et propagée dans la population civile ;

2° Protéger la population civile contre les atteintes pouvant éventuellement émaner de la population militaire.

Tels sont les principes directeurs qui ont guidé l'élaboration des prescriptions destinées à assurer cette double préservation.

***

Dans une circulaire générale, à caractère purement technique, il a été rappelé à tous les médecins de l'armée les notions fondamentales acquises depuis ces dernières années sur l'étiologie de cette affection contagieuse et épidémique, et les mesures prophylactiques qui en découlent naturellement.

L'attention a été tout particulièrement attirée sur la nécessité d'une liaison étroite avec les autorités civiles compétentes ; cette liaison indispensable était destinée à obtenir des renseignements précis et constants sur les localités atteintes l'éclosion de nouveaux cas, l'évolution de l'épidémie, et à donner les précisions nécessaires pour ceux qui émanaient du milieu militaire.

Il a été rappelé également, dans le but d'assurer un dépistage rigoureux, que l'infection en cours ne se manifestait pas toujours sous la forme classique, qu'elle pouvait se traduire par des symptômes relevant d'une atteinte médullaire, mais aussi bulbo-protubérantielle comme aussi encéphalique, les différents étages de l'axe gris pouvant participer à l'infection et donner lieu à un tableau clinique assez différent d'un malade à l'autre. Une mention spéciale a de même été faite sur l'existence assez fréquente de formes frustes, et des formes abortives ne prenant que le masque méningé initial, toutes formes qu'il y avait lieu de ne pas méconnaître, sous peine d'appliquer une prophylaxie incomplète et par conséquent inopérante.

Les mesures suivantes ont été prescrites :

A. Mesures destinées à empêcher l'importation du virus à la caserne. — En vue du

dépistage clinique qui s'imposait, et devait être considéré comme la base essentielle de la prophylaxie, il a été prescrit d'examiner tout homme qui, revenant de permission ou de convalescence, avait passé ces dernières, non seulement dans une localité signalée comme infectée, mais aussi dans une localité voisine, tant étaient nombreuses les communes contaminées et tant sont fréquents les contacts qui s'établissent entre villages rapprochés. Mêmes opérations de dépistage vis-à-vis des engagés volontaires et de tout militaire provenant d'un autre corps.

Tout homme tenu pour suspect à la suite de cette visite, devait être isolé à l'infirmerie, en observation, pendant vingt jours ; à l'expiration de ces derniers, si aucun symptôme suspect ne s'était manifesté, il était rendu à la vie commune; mais il a été prescrit d'exercer sur lui, à partir de ce moment, une surveillance médicale particulièrement attentive pendant dix jours.

Par mesure d'extrême précaution, les permissionnaires qui, bien que provenant des départements infectés, n'avaient pas séjourné dans une localité contaminée ou une localité voisine, devaient être soumis à la seule surveillance médicale.

L'attention a particulièrement été attirée sur les ordonnances d'officiers dont un enfant pouvait être atteint ; l'isolement et la surveillance médicale s'imposaient comme dans les cas précédents.

Surveillance très attentive des enfants logeant avec leurs parents dans les casernes ou établissements militaires. Si la maladie était reconnue, isolement immédiat et complet du malade, surveillance immédiate de ses parents et de ses frères ou sœurs. Interdiction de tout contact de ces derniers avec la troupe. Désinfection.

Interdiction à la troupe des quartiers de la ville signalés comme contaminés ; la fréquentation des lieux de réunion, des salles de spectacles (théâtres, cinémas, etc.) fut proscrite dans toute localité où la population civile était atteinte.

Toutes les convocations de réservistes provenant des localités infectées furent annulées.

Dans le même ordre d'idées, s'est posée une question épineuse. C'était la conduite à tenir lors de la rentrée, en octobre, des élèves des écoles militaires d'enfants de troupe ; on pouvait, en effet, redouter l'importation du virus dans ces établissements par les enfants qui avaient séjourné, au cours de leurs vacances scolaires, dans les localités contaminées. Il a été prescrit de retarder pour ces derniers la rentrée des classes jusqu'au vingtième jour après l'éclosion du dernier cas dans la dite localité. Les enfants devaient, en outre, être soumis dès leur arrivée à une visite médicale destinée à dépister des atteintes frustes qui avaient pu passer inaperçues. La même visite a d'ailleurs été prescrite pour tous les enfants rentrant à la date normale ; ils furent soumis systématiquement à un interrogatoire et à une enquête sur leurs déplacements au cours des vacances et les contacts qu'ils auraient pu avoir avec des parents ou des amis malades. Ces mesures devaient être complétées par l'isolement à l'infirmerie pendant vingt jours, suivi d'une surveillance médicale de dix jours après reprise de contact avec leurs camarades.

B. Mesures à prendre en cas d'apparition d'un ou plusieurs cas à la caserne. — Malgré la stricte exécution des mesures précédentes, la poliomyélite pouvait apparaître dans un corps de troupe, à la suite d'un contact avec des malades ou des porteurs de germes appartenant à la population civile ; il fallait prévoir les mesures à prendre en pareil cas :

L'isolement du malade devait s'imposer dans les mêmes conditions que pour un sujet atteint d'une autre maladie contagieuse : la poliomyélite étant diagnostiquée, l'envoi à l'hôpital était de toute nécessité.

L'isolement collectif de la chambrée qu'il occupait ne devait sembler vraiment utile que si plusieurs atteintes y étaient apparues. A son défaut, il convenait d'exercer sur tous les hommes de la même unité (compagnie, batterie, escadron) une surveillance médicale très étroite en vue du *dépistage* des nouvelles atteintes qui pourraient se présenter.

Tout cas fruste ou simplement suspect devait être mis en observation à l'infirmerie ou, au besoin, à l'hôpital.

Gargarismes antiseptiques pour tous les hommes de la chambrée ainsi isolée.

Le virus présentant une certaine survie, la *désinfection* s'imposait : désinfection du local occupé par le ou les malades ; désinfection de la literie, des effets militaires, des objets usuels, du linge et spécialement des mouchoirs. Disposer des crachoirs munis d'antiseptiques.

Le lait ayant été, en certains cas, incriminé, il devait être préalablement soumis à une ébullition prolongée, qu'il fût consommé à l'infirmerie, dans les cantines, les coopératives ou les foyers du soldat, etc.

C. Mesures destinées à empêcher la diffusion dans le milieu militaire. — Elles ont consisté dans l'interdiction absolue d'accorder des permissions aux militaires de toutes les

régions du territoire, non seulement dans les localités infectées qui avaient dès l'abord été consignées à la troupe, mais aussi dans toute localité encore indemne des départements du Bas-Rhin et de la Moselle. L'infection qui régnait était tellement étendue, en effet, qu'il convenait d'appliquer la mesure à ces dernières, car il fallait tenir compte des probabilités de contamination déjà réalisée, mais aussi méconnue, ou éventuelle.

La plus grande attention a été attirée également sur le danger des mouvements que devaient effectuer les troupes appelées à faire retour dans leurs garnisons après un séjour dans les camps de la région contaminée. Ordre a été donné de ne les faire loger, en cours de route, que dans les cantonnements où aucune atteinte n'avait été signalée.

D. **Mesures destinées à protéger la population civile contre l'infection du milieu militaire.** — Pour les raisons déjà exposées, il était de toute nécessité d'assurer la protection de la population civile. L'isolement collectif des chambrées où s'étaient produits un ou plusieurs cas n'atteignait que partiellement ce but ; il fut décidé en outre que les réservistes appelés à faire leur période dans les garnisons où la poliomyélite avait été constatée dans la troupe, seraient convoqués en dehors de celles-ci, dans des camps situés en des régions où la population civile était restée indemne ; furent exclus les camps siégeant dans les régions infectées, tels les camps de Bitche (la ville de Bitche, située à proximité, comptait en effet quelques atteintes) et d'Oberhoffen, situé en pleine zone infectée.

Ces mesures ont été strictement appliquées. Leur sévérité n'a toutefois pas empêché l'éclosion de quelques cas dans l'armée. Quelques cas étaient déjà apparus avant leur exécution ; plus tard quelques autres ont pris naissance ; il était en effet impossible d'éviter tout contact des agglomérations régimentaires avec une population civile particulièrement éprouvée. La seule mesure qui eût convenu dans l'espèce aurait dû consister dans l'isolement total des troupes indemnes ; elle était difficile à prescrire et à exécuter.

Voici d'ailleurs, dans les départements infectés, le bilan des atteintes militaires :

Les 16, 17 et 18 juillet, avant donc que les mesures précédentes aient été prescrites, 3 cas s'étaient produits : 2 à Metz et 1 à Haguenau. Dans la suite on compta seulement 4 cas, répartis à l'état d'unités dans des régiments de Metz, de Nancy, de Bitche, de Bar-le-Duc. A ces derniers il convient d'ajouter 4 autres, qui ont fait leur éclosion en d'autres régions du territoire. mais sans relation aucune, sauf peut-être pour l'un d'eux, avec les foyers constatés dans la région de l'Est ; 3 décès ont été enregistrés.

* * *

Au cours de l'évolution de l'épidémie en question, un problème particulièrement angoissant s'est posé : ce fut celui des grandes manœuvres qui devaient se dérouler dans la région de Château-Salins, Lunéville, Raon-l'Etape, Baccarat, Rambervilliers, etc., du 4 au 10 septembre. De prime abord, grand est apparu le danger, car, à la faveur de la densité des troupes qui pouvaient cantonner dans des localités infectées, du « brassage » intense qui devait fatalement s'effectuer entre l'élément civil et militaire, la contagion pouvait avoir toute facilité pour atteindre les troupes ; d'autre part, les réservistes convoqués pouvaient y puiser le virus spécifique, et, sans même en éprouver les effets pathogènes, le ramener, une fois la dislocation réalisée, dans leurs foyers familiaux respectifs ; ils pouvaient ainsi contribuer à en opérer l'apport et la dissémination en des régions de France restées jusqu'alors indemnes.

Si ces manœuvres avaient dû se dérouler dans une région où la population civile était contaminée, je n'aurais pas hésité à émettre un avis défavorable à leur réalisation. Mais la zone d'action était presque vierge à cet égard, et comme leur nécessité s'imposait, il a été possible d'entrer en composition avec les circonstances, mais sous la réserve que seraient approuvées les dispositions suivantes :

La zone des manœuvres primitivement envisagée était délimitée par une ligne passant au nord par la croupe au nord de Morhange ; à l'ouest par une ligne qui passait par Delme, Saint-Nicolas-du-Port, Charmes ; à l'est par Dieuze, Rédricourt, Blamont, Badonvilliers ; au sud par Saint-Dié, Bruyères, Châtel-sur-Moselle.

Or la zone Nord comprenait plusieurs villages où la poliomyélite était signalée dans la population civile ; dans toute l'étendue restante, aucune atteinte ne s'était produite.

Sur ma demande, la limite nord fut abaissée d'une vingtaine de kilomètres, de telle façon que la zone destinée à l'évolution des troupes était strictement et rigoureusement indemne.

D'autre part, la plupart des troupes qui étaient désignées pour évoluer dans cette zone immaculée tenaient garnison dans une des régions où la

poliomyélite sévissait avec plus d'intensité. Une des divisions qui devaient prendre part à ces manœuvres occupait la région de Strasbourg et ses environs ; il eût été de la dernière imprudence d'envisager cette participation ; une autre se trouvait dans une situation à peu près identique dans la région de Colmar et de Mulhouse ; il en était de même d'une brigade de cavalerie qui, répartie entre Strasbourg et Haguenau, n'eût pas manqué de transporter le virus parmi des populations restées saines.

L'ordre donné à ces grandes unités de prendre part aux dites manœuvres fut annulé. Elles furent remplacées par des unités de même importance provenant de régions indemnes au regard de la maladie de Heine-Medin, et comprenant alors les hommes de l'armée active et des réserves.

Toutes dispositions étant ainsi prises, un incident se produisit à la veille des manœuvres, au moment de la période de concentration. Les 1er et 2 septembre, en effet, 3 cas furent signalés dans la population civile, en pleine zone des manœuvres qui devaient commencer incessamment : l'un à Lunéville, le deuxième dans les environs immédiats, à Chanteheux, le troisième à Moyen. Une mesure s'imposait pour que les évolutions de troupes puissent avoir lieu : consigner les cantonnements infectés à la troupe ; elle fut prescrite et exécutée.

Grâce à toutes ces mesures dont la nécessité s'imposait, les grandes manœuvres ont pu se dérouler sans qu'on ait eu à enregistrer la diffusion, redoutée au premier abord, de la poliomyélite ; on n'eut à constater qu'une atteinte militaire, le 9 septembre, chez un homme dont le régiment était parti de Nancy où il tenait garnison et où s'était produite antérieurement une atteinte ; le malade y avait sans doute puisé le germe spécifique et se trouvait en incubation au moment du départ. Ce fut le seul. Les mesures d'isolement et de désinfection furent évidemment exécutées sur place, pour éviter les contaminations locales.

Dans la population civile de la zone des manœuvres aucun cas ne fut constaté ni pendant leur décours, ni dans la suite. Enfin, il n'a été signalé sur tout le territoire français aucun cas ayant pu être attribué à quelque réserviste porteur de germes, qui, de retour dans ses foyers, eût pu être accusé d'y avoir importé et semé la contagion. Certes, plusieurs foyers de poliomyélite ont été observés en d'autres régions, dans le Nord et en Anjou notamment, mais ils avaient fait leur éclosion antérieurement ; aucun autre ne s'est allumé sous l'influence des évolutions militaires de la région de l'Est.

Enfin les écoles d'enfants de troupe ont été entièrement préservées ; aucune atteinte de poliomyélite n'y est apparue après la rentrée d'octobre.

Il a donc été possible, au moment où l'épidémie civile était en pleine évolution, de s'opposer dans une large mesure à l'importation du virus et à sa propagation dans le milieu militaire, et d'éviter sa dissémination dans le milieu civil, notamment à l'occasion du retour dans leurs foyers des réservistes qui avaient pris part aux manœuvres. Une telle prophylaxie exercée dans les circonstances décrites était difficile et délicate ; les heureux résultats obtenus sont encourageants pour les hygiénistes qui ont la lourde charge de préserver les agglomérations dont les divers et multiples éléments peuvent être exposés à la contagion.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Dermite palpébrale avec intoxication générale due à l'emploi de teinture capillaire.

Le problème de la teinture des cheveux a son intérêt, comme le montre le Dr MARTIN RENEDO (*El Siglo Médico*, 21 mars 1931). Les teintures vantées par leur fabricant comme « uniquement végétales et inoffensives » ne sont le plus souvent que des préparations dans lesquelles entrent des produits dangereux et toxiques. On peut classer les teintures en quatre groupes :

1° Les teintures d'origine végétale, très difficiles à préparer et donnant rarement un noir suffisant, donc pratiquement introuvables dans le commerce ;

2° Les teintures dans la composition desquelles entre un métal comme le plomb, l'argent, le cuivre, le fer, le nickel ; le résultat général de la réaction étant la production d'un sulfure ou d'un oxyde métallique. Les plus dangereuses sont les teintures à base de plomb ; l'intoxication se manifeste par la pâleur de la face, par des gencives violettes avec un liséré bleu, par des paralysies des muscles oculaires, par un scotome central, des coliques, des douleurs lombaires avec albuminurie, et un érythème du front et de la nuque. Le traitement d'urgence consiste en l'administration de 50 grammes de sulfate de magnésie, puis 0gr,50 à 1 gramme d'iodure de potassium pendant dix à quinze jours (élimination rapide de l'iodure de plomb formé). Pronostic grave chez les albuminuriques, alcooliques et diabétiques ;

3° Les teintures à base organique : elles donnent de beaux résultats tinctoriaux mais sont toutes dangereuses, qu'elles soient à base de paraphénylodiamine, diamidophénol, pyrogallol, acide pyrogallique, acide gallique.. L'auteur rapporte un cas d'intoxication où il fut prouvé par l'analyse chimique que le toxique était l'acide gallique : il s'agissait d'un cas de dermite du cuir chevelu, du front, des paupières survenu vingt-quatre heures après l'application d'une teinture. Il existait un prurit intense, avec œdème léger de la peau, qui était rouge violacé,

sèche et couverte de pétéchies avec desquamation. Urines rares avec hémoglobinurie intense. Le traitement consista en l'administration d'un purgatif salin, et de 5 grammes de chlorure de calcium *pro die*. Le malade guérit en huit jours, mais conserva une pigmentation sombre de la peau des paupières et du front ;

4° Teintures mixtes, chimiques et organiques : voir ci-dessus.

Cette question présente donc un intérêt, car l'usage des teintures doit être déconseillé aux rénaux, artériosclèreux, et aux malades ayant des altérations de la peau, la séborrhée en particulier permettant une absorption plus grande du toxique.

J.-M. SUBILEAU.

Iléus biliaire.

Considérations diagnostiques.

Le diagnostic d'occlusion intestinale par calcul biliaire est le plus souvent fait trop tardivement pour que l'intervention chirurgicale soit efficace. PARROT et MOULINIER (*Journal de médecine de Lyon*, 20 janvier 1931) exposent les causes multiples de ce retard. Ce sont les gros calculs solitaires que l'on est obligé d'opérer, ceux qui ont pénétré par une fistule vésiculo-duodénale dans le tractus intestinal. Ils sont arrêtés pour la plupart non par la valvule iléo-cæcale, mais dans le parcours du grêle. Ces calculs ont été pour la plupart silencieux jusqu'à leur expulsion, aussi ne faut-il guère compter sur les antécédents lithiasiques du malade. La fistule elle-même se produit à bas bruit. Trop souvent on compte sur une évacuation spontanée. La variabilité du siège de la douleur peut faire penser que le calcul chemine alors que c'est l'anse intestinale contenant le calcul qui est mobile et qui se déplace sous le poids du calcul. On a signalé l'importance de l'hémorragie prémonitoire à type duodénal, pouvant précéder d'un temps plus ou moins long la crise d'obstruction intestinale. Elle peut induire en erreur. Pour toutes ces raisons, le diagnostic de l'iléus biliaire est hérissé de difficultés

On devra y penser en présence de toute occlusion intestinale à siège élevé, car les causes d'occlusion haute du grêle sont rares, en dehors du calcul biliaire. Il faudra très rapidement se décider à l'intervention : es cas où le calcul progresse sans accidents sont peu fréquents quand il s'agit de l'élimination de gros calculs solitaires par le grêle.

S. VIALARD.

Insuffisance hépatique et interventions chirurgicales.

URRUTID (*Revue médico-chirurgicale des maladies du foie*) considère qu'un grand nombre de manifestations toxiques post-opératoires relèvent de l'insuffisance hépatique, en dehors même des ictères fugaces post-narcotiques et des états acido-acétosiques. C'est ainsi que, pour cet auteur, il faut rattacher à ces manifestations la dilatation aiguë de l'estomac, la cholerragie des opérés des voies biliaires, l'anurie. C'est habituellement l'anesthésie générale, et en particulier la chloroformisation, qui est à l'origine de tous ces accidents. Mais on peut les voir survenir même après anesthésie locale, qui est aussi susceptible de provoquer des altérations hépatiques. D'ailleurs, dans la pathogénie de ces manifestations post-opératoires il convient de faire une part à l'action des produits de désintégration des albumines endogènes sur la cellule hépatique.

L'appauvrissement en glycogène de la cellule hépatique est le facteur le plus important dans l'éclosion des accidents. Aussi l'auteur recommande-t-il, dans la période pré-opératoire, de donner un régime riche en hydrates de carbone et de faire des injections de sérum glucosé. Il serait important de pouvoir s'assurer de la suffisance fonctionnelle du foie avant l'intervention, et surtout d'étudier la fonction glycogénique, « la principale fonction du foie pour le chirurgien » d'après Oppel.

Malheureusement, la valeur des différentes épreuves proposées est encore très contestée.

Le traitement de l'insuffisance hépatique post-opératoire s'est amélioré grâce à l'insuline, qui constitue un moyen puissant de lutter contre elle, associée aux injections de sérum glucosé.

S. VIALARD.

Nature de l'acrodynie.

PÉHU et MESTRALLET (*Revue de médecine*, janvier 1931), se fondant sur les caractères étiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques de l'acrodynie, considèrent qu'il faut ranger cette affection dans le groupe des maladies infectieuses. Quoique l'on ignore tout du germe pathogène, il est permis de supposer qu'il s'agit d'un virus neurotrope. Du point de vue topographique, on est frappé des affinités que présente l'acrodynie avec la poliomyélite et la névraxite : dans plusieurs régions on a pu noter la coexistence de ces trois affections.

Cliniquement, la plupart des symptômes : sueurs, érythrodermie, tachycardie, relèvent d'une atteinte du système sympathique. Les autopsies, peu nombreuses, montrent des altérations d'encéphalite indiscutables, siégeant avec prédilection au niveau du mésocéphale, dans la région infundibulo-tubérienne. Pour toutes ces raisons, l'acrodynie entre dans le cadre des névraxites.

S. VIALARD.

Les modifications de la selle turcique dans l'hypertension cranienne.

On attache habituellement une valeur localisatrice très grande aux phénomènes de résorption que l'on peut constater au niveau de la selle turcique : une dilatation uniformément circulaire avec fosse pituitaire en forme de ballon, amincissement du dos de la selle, aspect émoussé des apophyses clinoïdes, est caractéristique d'une tumeur intrasellaire. On considère d'autre part l'écrasement et l'aplatissement de la selle comme un signe de tumeur extra-sellaire. Mais cette deuxième image n'est pas aussi caractéristique que la première. LERICHE et FONTAINE (*La Science médicale pratique*, 15 février 1931) rappellent qu'elle peut n'être qu'un signe d'hypertension intracranienne sans valeur localisatrice aucune, comme dans les deux observations personnelles qu'ils rapportent : dans les deux cas l'examen radiologique avait montré une résorption de la selle turcique sans qu'il s'agisse de tumeur juxta-sellaire.

S. VIALARD.

L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde.

Au cours de ces dernières années, les fonctions du lobe antérieur de l'hypophyse ont été précisées. MAX ARON

(*Revue française d'endocrinologie*, décembre 1931) étudie plus particulièrement l'influence de la pré-hypophyse sur le corps thyroïde : les extraits totaux de lobes antérieurs frais stimulent l'activité sécrétrice et excrétrice de la thyroïde. Leur influence se manifeste par l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules glandulaires et par des signes d'excrétion de la colloïde auxquels succèdent des signes de néo-sécrétion. Ces phénomènes s'accompagnent d'une augmentation de volume et de poids de l'organe ainsi que de sa vascularisation.

L'action des extraits se fait sentir à partir d'un seuil très bas chez le cobaye, et jusqu'à une limite supérieure très haute elle se montre proportionnelle à la quantité d'extrait administrée. Le principe actif sur la thyroïde se comporte donc, non comme un catalyseur susceptible de déclencher un effet de « tout ou rien », mais comme un excitant d'autant plus efficace qu'il est plus abondant, et il est comparable à ce point de vue aux diverses hormones connues. L'auteur tend en effet à considérer le principe stimulant de la thyroïde comme une hormone sécrétée par la préhypophyse dans l'organisme normal, mais il ne lui est pas encore possible de préciser les rapports de cette hormone avec les autres principes connus : principe actif sur l'ovaire et principe actif sur la croissance.

S. VIALARD.

Les idées actuelles sur la pathogénie du glaucome.

Les méthodes actuelles d'investigation de l'appareil oculaire et les progrès de la physiologie ont permis d'envisager la pathogénie du glaucome sous des aspects nouveaux. FAVORY (*La Médecine*, janvier 1931) résume les différentes théories récemment proposées et montre que le glaucome est sous la dépendance de toute une série de facteurs morbides : il se développe presque toujours sur un terrain pathologique, syphilitique ou neuro-arthritique. L'hypertension artérielle générale est souvent en cause, mais elle ne peut agir que si les capillaires choroïdiens sont lésés. Les malades présentent fréquemment des perturbations de leurs fonctions endocriniennes. Enfin leur état d'instabilité vago-sympathique doit entrer en ligne dans le déclenchement des accidents.

S. VIALARD.

Troubles hypophyso-tubériens divers apparus chez plusieurs membres d'une même famille.

ÉTIENNE et RICHARD (*Revue française d'endocrinologie*, décembre 1930) rapporte la curieuse observation de troubles hypophyso-tubériens divers survenus chez plusieurs membres d'une même famille : le père était d'une taille élevée, mais bien proportionnée ; l'une des filles présenta à la ménopause un syndrome classique au complet d'acromégalie, la seconde un diabète insipide fruste.

Cette observation confirme l'existence relativement fréquente d'une dyshypophysie familiale, parfois liée d'ailleurs à l'hérédo-syphilis. Dans ces cas, même en l'absence de réaction sérologique positive, il serait indiqué de recourir au traitement spécifique.

S. VIALARD.

Les hormones préhypophysaires de l'urine chez la femme enceinte.

Si la valeur pratique de la réaction de Zondeck et Aschheim reste inattaquable, son interprétation demeure encore discutable. On sait que ces auteurs ont accordé à la substance active de l'urine de la femme enceinte la signification d'une hormone hypophysaire, excrétée en particulière abondance pendant la grossesse.

MARC KLEIN et MAX ARON (*Strasbourg médical*, 15 mars 1931) apportent quelques réserves à cette manière d'envisager le mécanisme physiologique de la réaction de Zondeck et Aschheim et en particulier discutent l'origine du principe actif sur l'ovaire. Il est permis de se demander si le placenta ne représente pas l'origine de la substance dans le sang et dans l'urine, car elle disparaît quand le placenta est rejeté hors de l'organisme. De plus, les auteurs font observer que dans les urines de la femme enceinte on ne trouve pas d'hormone stimulante de la thyroïde en quantité supérieure à la normale, et il faudrait alors admettre que l'hyperactivité de la préhypophyse concerne exclusivement l'hormone ovariotrope.

S. VIALARD.

Contribution à la pathogénie de la grippe bismuthique.

GATÉ, THIERS, CUILLERET (*Lyon médical*, 22 mars 1931) présentent deux observations de grippe bismuthique dans le but de préciser la pathogénie de ce syndrome. Il ne s'agissait pas d'intoxication bismuthique. les malades n'ayant présenté ni stomatite, ni albuminurie, et la continuation de la thérapeutique n'ayant pas provoqué d'aggravation. Il est plus difficile de dire s'il s'est agi d'une réaction d'Herxheimer ou d'une réaction biotropique. Par contre, les auteurs ont pu mettre en évidence chez les deux malades une sensibilisation bismuthique. En employant diverses méthodes précises, ils ont pu transmettre au cobaye cet état de sensibilisation, bien que les données biologiques n'aient pas exactement coïncidé avec les phénomènes cliniques : dans l'observation I, l'épreuve, qui était négative en pleins accidents fébriles, est devenue positive après la disparition des phénomènes cliniques. Dans l'observation II, les épreuves de sensibilisation ont continué à être positives alors que le malade tolérait ses injections.

Les auteurs pensent que dans certains cas la grippe bismuthique peut être considérée comme une fièvre de sensibilisation médicamenteuse et font remarquer que la continuation de la thérapeutique a fait disparaître la réaction sans que l'on ait eu à recourir à la désensibilisation par de petites doses répétées.

S. VIALARD.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

A PROPOS D'UN CAS DE COLIQUES SATURNINES AVEC DOUBLE PAROTIDITE, SANS HYPERTENSION ARTÉRIELLE PÉRIPHÉRIQUE

LE ROLE DU SPASME VASCULAIRE LOCALISÉ

PAR MM.

Maurice VILLARET et Robert WALLICH

L'observation que nous rapportons ci-dessous a trait à une intoxication saturnine non douteuse, puisque, indépendamment même du facteur étiologique professionnel, le plomb a pu être décelé en abondance notable dans la salive du malade, atteint d'une poussée de parotidite bilatérale, en même temps que d'une crise de coliques saturnines. Dans ce cas d'étiologie certaine, le traitement par l'*acétylcholine* a eu une action symptomatique remarquable sur l'élément douleur, mais à la condition, toutefois, d'être employé à doses très élevées :

Em. Car..., âgé de vingt-neuf ans, ouvrier monteur en accumulateurs, entre, le 15 janvier 1931, à l'hôpital Necker pour une série subintrante de paroxysmes douloureux abdominaux d'une extrême violence. Fait particulier, ces coliques s'étaient installées depuis une semaine auparavant, sous forme d'un endolorissement vague, qui était allé s'accentuant progressivement jusqu'au jour de l'entrée à l'hôpital; à ce moment, elles avaient pris une telle intensité que le malade se tordait de douleur sur son lit, en s'agitant et en poussant des cris. Une injection d'un centigramme de chlorhydrate de morphine pratiquée par l'interne de garde ne soulagea même pas le malade.

Celui-ci présentait, par ailleurs, un ventre absolument souple, une température de 37°,2, un pouls à 70, *une tension artérielle* à 14-8, *une pression veineuse de* 16.

A l'examen détaillé, on était frappé de noter *l'absence du liséré gingival de Burton*, mais, par contre, l'existence d'une salivation assez abondante, accompagnant un *gonflement des parotides*, qui alla s'exagérant pendant les trois premiers jours qui suivirent l'entrée du malade à l'hôpital. A ce moment, les deux glandes, également augmentées de volume, présentaient une consistance ferme, légèrement rénitente et élastique, qui se continuait sur leur prolongement antérieur; les orifices des canaux de Sténon étaient légèrement saillants; l'*analyse chimique de leur sécrétion* révélait l'existence d'*un milligramme de plomb pour 100 grammes de salive*.

Par ailleurs, l'examen viscéral restait négatif. Il n'y avait pas d'albumine, mais cependant une légère élévation du taux de l'urée sanguine à 0gr,75, ainsi qu'il est fréquent de le noter dans ces cas.

Il est intéressant de constater, enfin, que c'est la deuxième crise analogue que présentait le patient, et que, lors d'une première série de coliques survenue deux ans auparavant, il avait déjà souffert, en même temps que de douleurs abdominales, d'une poussée de parotidite bilatérale.

Pendant son séjour à l'hôpital, notre malade fut d'abord mis au régime lacté, accompagné de 100 grammes de miel soufré ; les deux premiers jours, il présentait une intolérance gastrique absolue avec vomissements bilieux, qui ne lui permirent d'absorber qu'un peu d'eau lactosée.

Dès son entrée également, le traitement à l'*acétylcholine* fut institué :

Le premier jour le malade reçut deux injections intramusculaires de 0gr,20 de ce produit : l'amélioration ne fut que momentanée.

Le deuxième jour, il subit trois injections de 0gr,20 : la sédation fut plus prolongée, mais une injection de chlorhydrate de morphine d'un centigramme fut cependant encore nécessaire pendant la nuit.

A partir du troisième jour, et pendant trois nycthémères, le malade reçut quotidiennement 0gr,80 d'acétylcholine en quatre injections intramusculaires de 0gr,20, et ses souffrances disparurent progressivement, tandis que l'alimentation redevenait possible.

Dans le cours de ces trois journées, il a été remarquable de noter que, pour calmer les douleurs du malade, il a été nécessaire de le maintenir sous l'effet constant de l'acétylcholine ; celle-ci semblait commencer d'agir un quart d'heure environ après l'injection du produit, et cette action se maintenait environ quatre ou cinq heures pour une dose de 0gr,20.

Dans le décours de cette crise douloureuse de cinq jours, les parotides se dégonflèrent progressivement, mais le malade sortit de l'hôpital avec un sillon rétro-maxillaire encore comblé par des glandes assez hypertrophiées.

***

En résumé, dans ce cas d'intoxication saturnine intense, étant donné le taux de l'élimination

métallique constaté dans la salive au cours de la poussée de parotidite, il a été remarquable de noter une crise de coliques abdominales subintrantes qui sont survenues en l'absence de manifestations d'hypertension généralisée. Il paraît légitime d'admettre qu'elles ont été liées à des phénomènes d'hypertension paroxystique localisée dans le domaine de l'aorte abdominale, spasmes vasculaires qui ont été nettement améliorés par les injections d'acétylcholine à hautes doses.

QUELQUES APERÇUS SUR LE DIAGNOSTIC RADIOGRAPHIQUE ET LE TRAITEMENT DES TUMEURS OSSEUSES MÉTASTATIQUES

PAR

M. P. MATHEY-CORNAT
Électro-radiologiste des hôpitaux de Bordeaux.
Chef de laboratoire au Centre anti-cancéreux de Bordeaux et du Sud-Ouest.

Les métastases osseuses peuvent être multiples, voire généralisées à la période avancée ou ultime de l'évolution d'un certain nombre de néoplasmes, cancers épithéliaux ou glandulaires en particulier. Dans cette éventualité, l'exploration radiographique, si elle est pratiquée, se borne à dénombrer les foyers osseux, à définir leurs caractères, leur extension comme dans les cas de Thompson et V. Keiller (1), de S. Laborde, Jouveau-Dubreuil et Roques (2), de Charbonnel et Massé (3).

D'un tout autre intérêt est l'exploration radiographique de lésions osseuses localisées, solitaires ou discrètement multiples, qui s'avèrent, de par leur évolution ou de par l'examen histologique qui a pu être fait après biopsie, comme étant des métastases. Ici, la tumeur osseuse domine et la tumeur originelle passe au second plan, encore que quelquefois on ne puisse, malgré une recherche sérieuse, la découvrir. Des signes radiographiques assez constants et reconnaissables pour ceux qui ont l'habitude de la lecture des clichés, permettent de mettre sur la voie d'un diagnostic toujours difficile, de préciser la localisation de la lésion, sa propagation, ses foyers distants.

La radiographie se montre enfin souvent révélatrice de lésions osseuses insoupçonnées, à la faveur d'une fracture spontanée chez des sujets qui ont pu présenter un cancer, un sarcome ou qui ont été opérés pour un « kyste », une « tumeur », des mois ou des années auparavant. Ces métastases, bien que solitaires, sont toujours d'un très fâcheux pronostic et il est indiscutable qu'une connaissance plus approfondie de leur fréquence relative conduira, comme l'a dit Delbet, à reviser le pronostic des tumeurs osseuses en général.

Rappel historique. — A deux reprises, à l'Académie de médecine en 1924 (4) et à l'Association française pour l'étude du cancer en 1925 (5), P. Delbet a attiré l'attention sur la fréquence des métastases osseuses, en particulier de celles qui se comportent cliniquement comme des tumeurs primitives. Il découle des observations de Delbet que :

1° Toute tumeur osseuse diaphysaire doit être tenue pour suspecte du seul fait de son siège ;

2° Toute tumeur osseuse dont la première manifestation est une fracture spontanée, doit, elle aussi, être tenue pour suspecte, bien que la fracture spontanée ne soit pas l'apanage de la métastase ;

3° Les tumeurs qui se généralisent avec rapidité et parfois d'une manière élective dans le squelette ont peu de chances d'être des sarcomes primitifs de l'os.

Étant donné que le diagnostic de tumeur osseuse maligne primitive légitime l'amputation radicale ou la désarticulation, sous réserve d'un traitement radiothérapique complémentaire, que la métastase contre-indique en général toute intervention chirurgicale (6) et légitime plutôt un traitement par les radiations, on comprend la valeur des propositions formulées plus haut par Delbet, propositions qui ramènent sur le plan de l'intérêt pratique la connaissance que nous donne la radiographie de ces diverses tumeurs.

Aussi bien, leur diagnostic radiographique a-t-il été l'objet de quelques travaux récents qui se rapportent de préférence aux métastases rachi-

(1) THOMPSON et V. KEILLER, Skeletal metastases from breast cancer (*Surg., gyn. and. obst.*, Chicago, t. XXXVIII, 1924, p. 367).

(2) S. LABORDE, JOUVEAU-DUBREUIL et ROQUES, Lésions osseuses multiples chez une femme opérée d'un épithélioma du sein (*Bullet. Assoc. franç. étude du cancer*, déc. 1925, t. XIV, n° 9, p. 485-493, 2 figures).

(3) CHARBONNEL et MASSÉ, Cancer généralisé à tout le squelette (*Archives d'électr. méd.*, Bordeaux, 37e ann., mars-avril 1929, n° 545, p. 113-122, 7 figures).

(4) P. DELBET, Les tumeurs secondaires des os (*Acad. de méd.*, 16 novembre 1920, in *Bullet. Acad. de méd.*, 3e s., t. LXXXIV, n° 36, p. 231 à 233).

(5) P. DELBET, Sur les épithéliomas des os (*Bull. Assoc. franç. étude cancer*, Paris, janvier 1925, t. XIV, n° 8, p. 10-17).

(6) Nous verrons, au chapitre du traitement, quels essais chirurgicaux ont été tentés dans des cas d'espèces, particulièrement favorables.

diennes ou au cancer vertébral secondaire. Parmi ces travaux, citons à l'étranger ceux de Borak (1), de Kienböck (2), de Meyerding, Carman et Garvin (3), de Murdoch (4) ; en France, ceux de Belot et Lepennetier (5), de Coste (6) de Sicard, Lermoyez et Laplane (7), de Sorrel et Mme Sorrel-Dejerine (8). Nous-même avons contribué à cette étude (9).

Dans quelles conditions peut-on poser le diagnostic radiographique de tumeur osseuse métastatique? — Les indications qu'on a jusqu'à ces derniers temps possédées, eu égard à la *fréquence réelle* des tumeurs osseuses métastatiques, sont certainement insuffisantes. Par contre, depuis que les examens radiographiques se généralisent, depuis que les malades porteurs de cancers sont soumis à des examens répétés, depuis que les services spéciaux, les centres anticancéreux ont leur attention attirée sur ces faits, le nombre des métastases a augmenté parce qu'on les dépiste plus régulièrement et avec plus de facilité. Nous en avons recueilli 40 observations dans ces cinq dernières années, au Centre anticancéreux de Bordeaux et du Sud-Ouest (10), après avoir revisé les dossiers relatifs à des ostéosarcomes soi-disant primitifs.

Dans les statistiques anciennes, les localisations osseuses métastatiques occupaient la dernière place parmi les tumeurs osseuses. Or, récemment, Putti et Camurati ont donné la proportion de 31 localisations osseuses secondaires pour 85 tumeurs malignes primitives. Handley, sur 329 nécropsies pour cancer du sein, trouve un envahissement osseux dans 22 p. 100 des cas ; Risley dans 25 p. 100. Le pourcentage des localisations osseuses atteint 73 p. 100 dans les séries de Snow, 75 p. 100 dans celles de Ginsburg. Ces chiffres, tirés des nécropsies, sont à n'en pas douter inférieurs aux pourcentages réels, car, d'une part, un grand nombre d'autopsies de sujets cancéreux ne sont pas effectuées et, d'autre part, on sait quels soins il faut apporter aux constatations cadavériques pour découvrir certains foyers osseux macroscopiquement peu apparents.

L'âge est un facteur à considérer. En moyenne 50 p. 100 des lésions osseuses malignes observées à partir de quarante-cinq, cinquante ans sont secondaires ou métastatiques. Les métastases ne se voient guère chez les adultes jeunes ou chez les adolescents, à l'exception des métastases sarcomateuses. Exceptionnel est le cas publié par Sabrazès et Dupérié de métastases craniennes secondaires à une tumeur abdominale (sympathome embryonnaire) chez un nourrisson. Les métastases que nous avons observées étaient survenues chez des sujets dont l'âge oscillait entre cinquante-deux et soixante-six ans.

Localisations. — Parmi les localisations métastatiques, celles qui occupent le rachis sont les plus nombreuses ; on peut même dire qu'elles sont presque constantes à la phase avancée des cancers du sein chez la femme, qu'elles sont très fréquentes mais insidieuses au cours de l'évolution du cancer de la prostate chez l'homme, qu'elles sont fréquentes aussi au cours de l'évolution du cancer thyroïdien.

Les localisations rachidiennes peuvent être associées à des localisations pelviennes et fémorales. Les os longs des membres occupent le troisième rang parmi les localisations métastatiques.

Nous reproduisons ci-dessous les chiffres fournis par Waring concernant l'ordre de fréquence de ces métastases :

Vertèbres	21	p. 100.
Côtes	20	—
Sternum	15	—
Fémur	15	—
Crâne	10	—
Humérus	8	—
Bassin	5	—
Tibia	2,5	—
Maxillaires	1,5	—
Epaule	1,2	—
Clavicule	1,1	—

Au rachis, les vertèbres lombaires, dorsolombaires comptent la majorité des métastases que l'on retrouve également fréquentes au niveau des os iliaques, du sacrum, du tiers supérieur du fémur.

Le sternum, les côtes, la clavicule, l'acromion viennent au deuxième rang ; les maxillaires, le

(1) BORAK, Pain alleviating effect of Rœntgen-rays on metastasis in bones (*Scmerz.*, 1928, t. II, p. 90-105).

(2) KIENBOCK, Early diagnosis of bone metastasis (*Wiener mediz. Wochenschrift*, 27 oct. 1928, t. LXVIII, p. 1383-1389).

(3) MEYERDING, CARMAN et GARVIN, Métastasis to the bones from carcinoma of the breast (*Radiology*, déc. 1925, t. V, n° 6, p. 486).

(4) MURDOCH, Contribution à l'étude des métastases osseuses des cancers du sein et de la prostate (*Journ. belge de radiologie*, Bruxelles, 1924, vol. XIII, fasc. 6, p. 432).

(5) BELOT et LEPENNETIER, Metastases osseuses des cancers du sein (*Journ. de radiol. et d'électrol.*, Paris, 1925, t. IX, p. 409-416, 9 figures).

(6) COSTE, Le cancer vertébral (*Thèse Paris*, 1925).

(7) SICARD, LERMOYEZ et LAPLANE, Les signes radiologiques du cancer vertébral (*Arch. de méd.*, Paris, avril 1923, t. XIII, p. 383, 389, 394).

(8) SORREL et Mme SORREL-DEJERINE, Généralisation d'un cancer au sein. Métastases osseuses étendues à presque tout le squelette ; lésions viscérales nombreuses (*Arch. de neurologie*, Paris, mars 1928, t. I, vol. II).

(9) MATHEY-CORNAT, Etude radiologique des tumeurs des os (*III° Congrès internat. radiol.*, Stockholm, juillet 1928 ; Abstr. of communic., p. 63, Norstedt et Söner, 1928).

(10) Directeur : M. le professeur Réchou.

fémur (tiers moyen et inférieur), le tibia et l'humérus (tiers supérieur), le crâne viennent au troisième rang.

Les métastases sont discrètes aux autres os, mais moins exceptionnelles qu'on ne le dit si l'on procède à un examen radiologique complet. Delbet a observé des métastases du cubitus, nous-même en avons observé au péroné, aux métacarpiens. Mais il reste vrai que dans l'ensemble les métastases siègent d'ordinaire au-dessus du coude et au-dessus du genou.

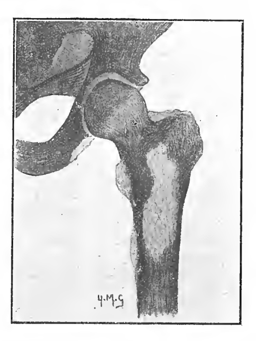
En ce qui concerne l'étiologie des métastases osseuses, nous devons tout d'abord éliminer de notre description celles qui sont secondaires aux *tumeurs primitives malignes de l'os*.

On a rapporté à plusieurs reprises, avec des documents cliniques insuffisants, des observations « d'ostéosarcomatose diffuse, bipolaire ou généralisée ». Il est douteux que de pareilles observations se rapportent à des métastases émanant de l'ostéosarcome qu'on appelle encore aujourd'hui, avec Ewing, le sarcome ostéogénique, pour bien montrer la part que l'ostéogenèse tient dans sa texture.

Le *sarcome ostéogénique* vrai ne donne que tout à fait occasionnellement des métastases osseuses ; pour notre part, sur une quarantaine d'observations nous n'en avons observé aucune. Toutes les localisations osseuses secondaires observées se rapportent soit à des tumeurs de la moelle osseuse qui, comme les myélomes, évoluent par foyers multiples, soit à des endothéliomes du type du sarcome d'Ewing, soit enfin à des épithéliomas osseux métastatiques. De même l'identification des sarcomes osseux dénommés sarcomes alvéolaires, angio-sarcomes, périthéliomes en tant que tumeurs primitives est-elle sujette à caution et leur origine métastatique probable a-t-elle, pour beaucoup, pu être discutée et remise en cause.

Métastases secondaires à des tumeurs primitives siégeant hors de l'os. — De toutes les tumeurs qui peuvent emboliser dans les os par la voie sanguine, les cancers épithéliaux et glandulaires sont les plus fréquents.

Parmi les sarcomes, les sarcomes musculaires et aponévrotiques, les conjonctivomes de la gaine des vaisseaux qu'on observe au bras, à la cuisse, au creux poplité, se signalent par des métastases précoces ; leur malignité est redoutable et de larges exérèses ne mettent pas à l'abri des généralisations. Nous avons suivi radiographiquement, avec M. Réchou, un jeune malade de M. F. Papin, malade âgé de vingt ans, qui avait vu se développer à la face interne de la cuisse droite une tumeur ; celle-ci, indolente les premiers mois, avait ensuite grossi rapidement pour atteindre en un an le volume d'une tête d'adulte. Une myectomie très large avait été pratiquée. La tumeur était un *sarcome dur, fuso-cellulaire*, indiscutablement malin. Seize mois plus tard, la hanche gauche devenait douloureuse. La radiographie montrait dans le trochanter, comme il est représenté ci-contre (fig. 1), une lacune allongée des plus nettes, correspondant à une destruction osseuse localisée ; la lacune, dont les bords étaient flous, avoisinait la corticale osseuse et une réaction périostée était déjà visible. La métastase évolua en quelques mois vers la fracture spontanée bientôt suivie de métastases pleuro-pulmonaires qui emportèrent le malade deux ans après le début des accidents.



Métastase fémorale d'un sarcome musculo-aponévrotique de la cuisse du côté opposé, opéré quatorze mois auparavant (F. Papin). Lacune étendue avec très légère réaction périostée. Jeune homme de vingt ans. Evolution fatale en deux ans (fig. 1).

Dans deux autres cas suivis dans le service de M. le professeur Bégouin, l'aspect radiographique de la métastase ostéo-sarcomateuse était des plus curieux. Le premier cas a trait à une femme de quatre-vingt-neuf ans qui fit, six mois après avoir subi l'exérèse d'une tumeur musculo-aponévrotique du bras gauche (*lymphosarcome*), tumeur radiothérapisée, une fracture pathologique de l'extrémité inférieure du radius droit. Sur le cliché, la diaphyse radiale est littéralement amputée ; un des bords ne montre plus de corticale

osseuse, l'autre montre un petit bourgeon ostéopériosté (fig. 2).

Le deuxième cas se rapporte à une femme de soixante et un ans qui fit, treize ans après avoir subi l'extirpation d'une tumeur de l'avant-bras gauche (*fibro-sarcome*), une métastase de l'épiphyse du fémur droit. Radiographiquement, la métastase simule à s'y méprendre une tumeur à cellules géantes : c'est une large géode à contours ovalaires qui évide régulièrement l'extrémité osseuse « en bordure » et fait saillie sous la corticale ; elle est délicatement cloisonnée.



Métastase radiale d'un lympho-sarcome du bras (tumeur musculo-aponévrotique très radio-sensible). Femme de quatre-vingt-neuf ans (service de M. le professeur Bégouin). Fracture pathologique (fig. 2).

La tumeur osseuse a évolué lentement ; confondue pendant longtemps avec une tumeur bénigne, elle a été curetée, et le curetage, fait tout à fait anormal, a été suivi d'une ébauche de reconstitution osseuse. Quatorze ans après l'apparition de la première tumeur — fibro-sarcome signalé au niveau de l'avant-bras gauche, — la malade vivait encore ; de nouvelles radiographies montraient que la géode s'était étendue et que la corticale était franchement rompue en un point. De plus, on percevait une lacune ovalaire un peu plus haut, dans la diaphyse du fémur, et un soulèvement du périoste (fig. 3).

Nous passerons sous silence les localisations osseuses de la *granulomatose maligne*, localisations dont l'aspect radiographique a été parfaitement décrit par Belot, Nahan et Kimpel. Dans les quatre cas que nous avons enregistrés, les localisations étaient costales et sternales, la destruction était diffuse.

De toutes les tumeurs primitives, celles qui métastasient le plus dans les os sont sans conteste les *cancers épithéliaux* et *glandulaires* ; on les



Métastase fémorale d'un sarcome des parties molles de l'avant-bras opéré à deux reprises et récidivé tardivement, sept ans après la dernière intervention. Fibro-sarcome à marche lente. La radiographie donne l'image se rapprochant de celle de la tumeur épiphysaire à cellules géantes ; mais on distingue une lacune endo-diaphysaire et une discrète réaction périostée. Femme de soixante et un ans (service de M. le professeur Bégouin) (fig. 3).

dit « ostéophiles » pour marquer leurs affinités osseuses.

Le *cancer du sein* donne 30 p. 100 de métastases osseuses (fig. 4). De tous les types d'épithéliomas, le squirrhe est celui qui métastasie le plus habituellement. Les épithéliomas hémophiles (Delbet et Mendaro), toujours très malins, donnent aussi des foyers osseux peu nombreux parce qu'ils évoluent vite.

Le *cancer de la prostate* donne 70 p. 100 de métastases osseuses, d'après Kauffmann.

Sous sa forme de cancer latent, faux goitre métastatique, le *cancer de la thyroïde* donne envi-

ron 40 p. 100 de métastases osseuses ; les métastases sont précoces, insidieuses.

Les *hypernéphromes*, les cortico-surrénalomes donnent 20 p. 100 de métastases osseuses. Nous en avons observé deux localisations à l'humérus ; un des cas se rapportait à un malade de M. Jeanneney. La tumeur avait détruit une partie de la diaphyse ; elle était bilobée, à fond clair, à peine coupée de-ci de-là par quelques trabécules osseuses à demi respectées ; de la diaphyse, elle empiétait sur les bords, mordant sur la corticale.



Métastase humérale d'un épithélioma du col utérin non traité. Lacune endo-diaphysaire atypique avec semis de petites lacunes alentour (fig. 4).

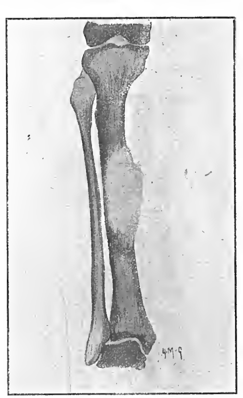
Elle avait déterminé à deux reprises une fracture spontanée.

Bien que la fréquence absolue d'autres néoplasmes soit plus grande, leurs affinités osseuses sont moindres : tels sont les cancers digestifs, ceux du testicule, ceux de l'ovaire, des poumons et des bronches, de l'utérus (fig. 5). Ici, l'exploration radiographique a moins d'intérêt, car les métastases osseuses coexistent d'ordinaire avec d'autres métastases, elles sont fortuites, elles n'ont pas l'importance diagnostique des métastases de type primitif.

Technique des prises radiographiques. — Les exemples précédents nous ont confirmé dans cette manière de voir que la radiographie joue un rôle capital dans le dépistage et le repérage des lésions osseuses métastatiques. Sans surestimer la valeur de l'examen radiologique dont les résultats doivent toujours être confrontés avec ceux de l'examen clinique, on peut affirmer qu'une interprétation judicieuse des films est de nature à indiquer souvent la malignité de la lésion osseuse en cause.

Le rayonnement utilisé sera de préférence mou, c'est-à-dire de 50 à 60 kilovolts pour les petits os, les os relativement superficiels. Les filtres antidiffuseurs sont de mise pour le rachis, le thorax et le crâne, encore que, pour le crâne, la téléradiographie donne des images très nettes.

La *téléradiographie* peut, en effet, être employée pour le diagnostic osseux ; elle donne une finesse



Métastase tibiale volumineuse d'un épithélioma du col utérin traité par radium et radiothérapie deux ans auparavant. Tumeur un peu douloureuse. La lacune a débordé vers la corticale (d'après une radiographie de M. Wangermez) (fig. 5).

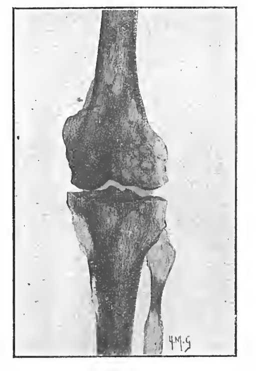
appréciable dans les détails et a le mérite de projeter suivant leurs dimensions à peu près normales, sans déformation, les segments osseux radiographiés.

La *stéréoradiographie* convient parfaitement pour localiser les tumeurs du bassin, du crâne, du rachis, du thorax. La *radiographie totale du squelette*, telle que la pratiquent Belot et Lepennetier, projette sur un seul cliché toutes les altérations osseuses ; des foyers latents, de ce fait, sont repérés ; la topographie des lésions est d'autant précisée, de même leur diffusion.

L'examen des clichés sera fait de préférence d'après les négatifs.

Il est de règle de procéder à une exploration radiographique du squelette chaque fois que l'interrogatoire, la notion d'opération ou de traitement radiothérapique antérieurs, l'examen clinique, mettent sur la voie du diagnostic de métastases. En présence de toute douleur tenace, de tout « rhumatisme » qui ne fait pas ses preuves, il faut radiographier les sujets, et la radiographie ne doit pas se borner à la prise d'un seul segment osseux ; pour peu qu'il y ait doute, elle doit intéresser plusieurs pièces du squelette, sinon tout le squelette.

Images radiographiques des métastases. — L'examen radiographique révèle d'ordinaire des lésions plus étendues que n'aurait pu le faire soupçonner le simple examen clinique ; des foyers osseux latents sont découverts.



Métastases osseuses multiples du fémur et du tibia (de face) chez une malade de soixante-cinq ans opérée un an et demi auparavant d'épithélioma du sein, puis soumise à un traitement radiothérapique. Métastases diaphyso-épiphysaires centrales et sous-périostées ; aspect grenu de l'épiphyse fémorale au niveau du condyle externe (fig. 6).



Même cas, vue de profil (fig. 7).

Fractures spontanées. — L'image radiographique d'une fracture spontanée n'est pas forcément démonstrative si la fracture est survenue précocement au cours de l'évolution à bas bruit d'une métastase ignorée. Si la lacune endo-osseuse métastatique est de petites dimensions, elle passe presque inaperçue, son centre se confondant à la limite des fragments osseux. La fracture ne siège pas toujours au centre de la perte de substance, mais en marge, à la limite de l'extrémité diaphysaire. Inversement, le déplacement peut masquer le foyer lésionnel, toutes causes d'erreurs qu'il conviendra d'éliminer grâce au choix d'incidences appropriées.

Métastases des os longs. — Aux os longs, l'image typique est celle de la lacune endo-diaphysaire. Cette lacune est arrondie ou ellipsoïde, ses bords sont estompés, son fond pâle, peu homogène ; elle occupe les espaces médullaires ou empiète sur les tables compactes de l'os. A côté d'elle, dans une zone décalcifiée, il n'est pas rare qu'on trouve d'autres petites lacunes à centre clair, à contours irréguliers qui ajourent finement le tissu osseux. On en voit parmi ces lacunes qui s'égrènent tout le long de la diaphyse, respectant, dans la plupart des cas, l'épiphyse.

Les foyers d'ostéolyse progressent par fusion, séparés quelque temps par de minces travées osseuses ; la corticale est entamée, fissurée, mais les réactions ostéo-périostées à son contact sont toujours faibles ou absentes. La métastase détruit sans reconstruire.

A côté de ce type ostéoclasique et endodiaphysaire le plus fréquent, nous devons signaler d'autres types moins connus dont les examens radiographiques systématiques nous ont montré les modalités. Nous voulons parler des *métastases*

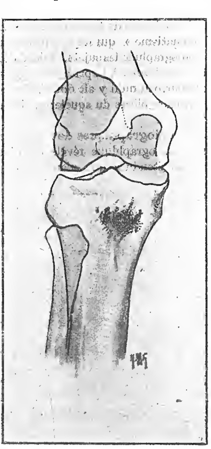
sous-périostées qui occupent un os long et ne sont pas strictement diaphysaires (fig. 6 et 7). Les *métastases épiphysaires*, comme nous les avons observées à la tête de l'humérus, à l'extrémité inférieure du fémur, à l'extrémité supérieure du tibia, procèdent par destruction massive et inégale ; la solution de continuité qu'elles établissent entre la diaphyse à peu près respectée et l'épiphyse envahie est toujours assez brusque. Quelques foyers lacunaires soulèvent discrètement le périoste et s'accompagnent de réactions ostéogéniques sans jamais avoir la richesse des spicules radiées de l'ostéosarcome.

Des métastases, enfin, revêtent anormalement à l'épiphyse l'aspect de tumeurs à cellules géantes ou tumeurs à myéloplaxes de Nélaton : l'épiphyse est ajourée par une tumeur soit centrale, soit périphérique (1), à texture aréolaire ou finement cloisonnée, bordée par une coque dense mais inégale et « baveuse ». A y regarder de près, cet aspect est l'exception ; la tumeur métastatique n'a jamais la parfaite limitation de la tumeur bénigne, et si l'examen radiographique porte au delà, sur toute la pièce osseuse, on y peut découvrir un essaimage lacunaire discret avec des mouchetures. Signalons au demeurant que nous n'avons relevé cette image qu'à deux reprises ; il s'agissait dans les deux cas de métastases sarcomateuses (sarcome des parties molles et lympho-sarcome) et non épithéliomateuses.

Si les lésions procédant par ostéolyse pure parviennent à un degré avancé, l'image est la suivante : un os infiltré dans sa totalité, vermoulu, dentelé, comme rongé par les vers ; on y trouve de-ci de-là de nombreuses petites géodes essaimées le long des espaces médullaires. La décalcification s'étend par plages, la fracture est imminente. Certaines radiographies donnent l'image d'un fuseau transparent amputé à l'une de ses extrémités.

Aspects condensants. — A côté des formes ostéoclasiques ou ostéoporotiques les plus fréquemment rencontrées, les métastases osseuses offrent quelquefois des aspects dits condensants ou ossifiants (fig. 8). Dans les métastases de ce genre, les foyers sont opaques, noirs comme de l'encre sur les négatifs, leurs contours sont cotonneux et l'os altéré revêt une apparence massive. La tête de l'humérus est une des localisations de choix. Rarement, cependant, l'aspect condensant est pur : en général, la structure de l'os envahi est irrégulière et des zones claires, de dimensions inégales, alternent avec des zones brunes où la condensation domine, ce qui donne à la région un aspect grossièrement pommelé. Cet aspect condensant est dû à la métaplasie osseuse de la moelle envahie par la métastase et à la transformation scléreuse ou calcaire du tissu néoplasique.

(1) Comme le représente la figure 3.



Métastase tibiale haute d'aspect condensant découverte à l'occasion d'un examen radiographique de plusieurs pièces du squelette. Femme de quarante-neuf ans opérée trois ans plus tôt d'un cancer du sein et radiothérapisée. Par ailleurs, métastases pelviennes et rachidiennes de forme destructrice (fig. 8).

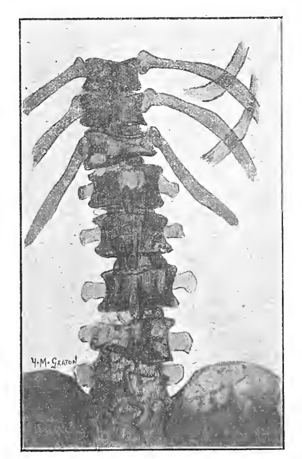
Métastases rachidiennes. — La radiographie a révélé la fréquence des métastases rachidiennes ; celles-ci sont d'observation courante à la période d'état ou à la période terminale de tout néoplasme, en particulier des cancers du sein et de la prostate.

Au début, une métastase isolée peut demeurer silencieuse ; le foyer n'est pas suffisamment volumineux pour entraîner une déformation, effondrer la vertèbre ou comprimer la moelle et ses racines.

Mais très tôt apparaissent des douleurs unilatérales ou des douleurs en ceinture, une parésie, et la pression d'une ou plusieurs vertèbres est douloureuse. Si l'attention n'est pas attirée du côté

d'un cancer profond, on pose le diagnostic de myélite ou de compression médullaire. La *radiographie* est précieuse : Sicard, Coste, Belot et Gastaud ont donné de belles illustrations du cancer vertébral secondaire.

La lésion en foyer siège dans le corps de la vertèbre, les disques intervertébraux restent clairs ; le tassement ou l'effondrement d'une ou plusieurs vertèbres est plus apparent sur le cliché de profil. Les vertèbres sont mouchetées, décalcifiées ou écornées, partiellement détruites et affaissées (fig. 9) ; dans les affaissements en coin, la gibbosité est très apparente, on dirait qu'une ou plusieurs vertèbres ont disparu. Sur certains clichés, une vertèbre apparemment saine persiste entre deux vertèbres envahies.



Localisations métastatiques étagées à plusieurs hémi-vertèbres et croisées au niveau de L_4 et L_5. Affaissement du corps des vertèbres. Envahissement de l'aileron iliaque gauche. Cancer du sein chez une femme de quarante ans, opérée trois ans plus tôt et soumise à un traitement radiothérapique (d'après une observation de Jeanneney et Wangermez) (fig. 9).

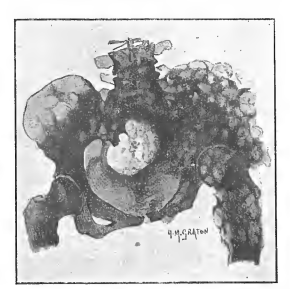
La radiographie ne donne pas toujours de signes positifs au début de la formation des métastases vertébrales : il existe, comme l'écrivent Sicard, Coste, Belot et Gastaud, une phase *pré-radiologique* où aucun signe, hormis les douleurs, ne traduit l'atteinte profonde des vertèbres.

Sur quelques clichés, l'aspect de la métastase n'est pas celui de l'envahissement destructeur, mais celui d'une condensation osseuse partielle ou massive, réalisant, dans ce dernier cas, la *vertèbre d'ivoire* (Souques). La vertèbre est foncée, ses contours sont grossiers, cotonneux, tout détail structural a disparu. Plusieurs vertèbres peuvent être fusionnées en une masse sombre au sein de laquelle on ne distingue plus les disques intervertébraux.

Autres localisations métastatiques. — Au crâne, les métastases procèdent par foyers nombreux découpés à l'emporte-pièce ; elles envahissent l'un quelconque des os de la voûte ou les pariétaux ; elles sont sphériques. Des incidences particulières, des stéréoradiographies peuvent mettre en évidence des lésions destructives de la base cranienne, du rocher, de l'orbite.

L'image radiographique d'une métastase du sternum n'a rien de caractéristique : le manubrium, dont le tissu spongieux vasculaire offre à la colonisation métastatique une localisation de choix, est souvent le premier intéressé.

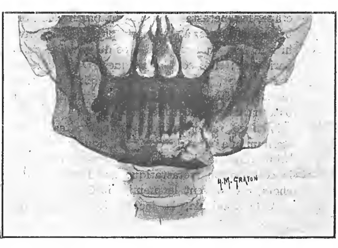
A la clavicule, la localisation a pour lieu d'élection l'extrémité interne : celle-ci apparaît soufflée, rupturée par places et comme amputée. Des îlots de décalcification se trouvent à côté, au niveau de la première côte infestée.



Métastases diffuses de tout un hémi-bassin à gauche. Aspect en « peau de léopard ». Envahissement de l'aile iliaque, du cotyle, du pubis, des dernières vertèbres lombaires et de tout le tiers supérieur du fémur. Métastases d'un cancer du sein opéré (fig. 10).

Les localisations à l'os iliaque, au pubis, au sacrum procèdent par mouchetures, les os sont poreux ou tigrés, les géodes sont d'inégales dimensions et nous figurons ci-contre un aspect extrême d'envahissement de tout un hémi-bassin (fig. 10).

Nous avons observé récemment, avec Delmas-Marsalet, une métastase unique au maxillaire inférieur survenue sept ans après le traitement radiumthérapique d'un cancer de l'urètre chez une femme de soixante-quatre ans. Le tiers moyen de la branche horizontale était occupé par une zone de désintégration non homogène, à contours indécis, qui s'étendait sur la superficie d'une pièce d'un franc.



Métastase maxillaire diffuse avec fracture pathologique. Épithélioma œsophagien (fig. 11).

Diagnostic radiographique différentiel. — Dans sa forme *monostéale*, une tumeur osseuse métastatique peut être difficile à distinguer radiographiquement d'une gomme, d'un abcès ostéomyélitique, d'un kyste. Elle crée cependant des désordres osseux toujours plus diffus, l'infiltration procédant par foyers rarement solitaires. Le sarcome ostéogénique, même au début, s'accompagne de réactions ostéo-périostées ou de rupture de la corticale ; il est de localisation diaépiphysaire.

Le sarcome d'Ewing est un sarcome diffus qui est susceptible de détruire une grande partie de la diaphyse d'un os long, fémur et tibia en particulier ; il détermine au centre de la diaphyse des foyers d'ostéolyse massive ; le corps de l'os est épaissi en fuseau, ses contours sont striés ou feuilletés. Les foyers multiples de destruction progressent très rapidement, plus rapidement que ne le font les métastases osseuses carcinomateuses.

Les métastases osseuses multiples peuvent aussi prêter radiographiquement à confusion avec les *myélomes*, tumeurs malignes primitives de la moelle osseuse. Ces myélomes ont des caractères radiographiques proches de ceux des métastases cancéreuses. Les localisations de choix affectent les côtes, le sternum, la clavicule, le crâne, les vertèbres, le fémur. Des géodes occupent les espaces médullaires ; elles sont arrondies, assez circonscrites, quelques-unes confluentes, d'autres espacées le long de la diaphyse d'un os long.

Quelques myélomes se présentent comme des tumeurs multiloculaires qui déforment et soufflent les épiphyses : mais leur caractère est indiscutablement malin, bien que parfois lent à se manifester (1).

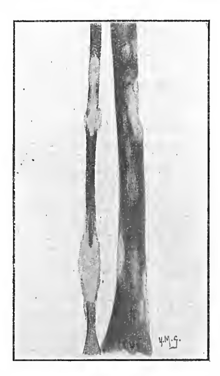
Les lésions multiples de l'*ostéite fibrokystique* du type Recklinghausen donnent parfois des images radiographiques sur l'interprétation desquelles on hésite. Ici aussi, les diaphyses des os longs sont parsemées d'une série de « kystes » ou géodes claires, centrales ou sous-périostées, incluses au sein d'un os raréfié ou ostéomalacique. Quelques lacunes sont agglomérées en grains de grenade. Les épiphyses sont généralement épargnées. Les images polykystiques intéressent d'autres os, bassin, crâne, maxillaires en particulier.

Il n'est pas douteux qu'un certain nombre de cas de maladie de Recklinghausen dont on a décrit l'évolution progressive et fatale, se rapportent à des métastases cancéreuses méconnues ; il y aurait lieu de reviser à ce sujet bon nombre d'observations publiées. La véritable ostéite fibro-kystique ne procède jamais par lacunes diffuses avec érosions, disparition ou rupture de la corticale, aspect moucheté ou vermoulu des os, aspect taraudé des diaphyses dont la structure intime est bouleversée. Les signes radiographiques de malignité — infiltration endo-osseuse, envahissement diffus, absence de limitation des foyers, réactions périostées désordonnées — doivent permettre de rejeter, dans la plupart des cas, le diagnostic de simple dystrophie. Par ailleurs, même dans la maladie de Recklinghausen, nous n'avons jamais constaté des généralisations osseuses massives et diffuses comparables à celles que donnent les métastases de tumeurs malignes cancéreuses.

(1) Sabrazès, Jeanneney et Mathey-Cornat, Myéloplasmocytome à évolution lente ; foyers généralisés osseux et ganglionnaires (*Bullet. Assoc. franç. étude du cancer*, Paris, t. XX, n° 1, janvier 1931, p. 78-89, 6 figures).

Dans sa *forme condensante* localisée, une tumeur osseuse métastatique sera différenciée de l'ostéopétrose, de l'ostéite déformante, et à la face, de la *leontiasis ossea.* Au rachis, Delherm et Morel-Kahn ont montré la pluralité des causes susceptibles d'engendrer ces déformations et ces densifications des vertèbres dites *vertèbres d'ivoire* : certaines de ces vertèbres à structure tassée, très opaques, comparables à un bloc massif interposé entre d'autres vertèbres saines, sont en rapport avec une localisation cancéreuse dont le foyer primitif est distant ou reste méconnu.

Métastases osseuses du cancer mammaire. —



Métastases tibiales et péronières. Foyers multiples centraux et périostés. Le péroné est fusiforme par places. Ces métastases, découvertes radiographiquement, évoluaient avec un minimum de symptômes cliniques (fig. 12).

Les métastases s'observent dans l'année qui suit l'exérèse d'un cancer du sein ; il en est de tardives qui s'observent trois ans, cinq ans et davantage après. Un squirrhe est le plus souvent en cause ; le cancer massif donne des généralisations précoces. Les métastases apparaissent aux fémurs, au bassin, au rachis, aux côtes, au sternum, etc. ; elles revêtent, à la radiographie, le type ostéoclasique ou pommelé et diffus.

Métastases osseuses du cancer prostatique. — Ces métastases ont une allure propre. La tumeur prostatique reste longtemps méconnue et seule une complication pourra la révéler. A la radiographie, les os du bassin, du rachis, plus fréquemment atteints, sont le siège d'une ostéite condensante ou d'une véritable éburnation. C'est dans le cancer de la prostate qu'on décrit d'ordinaire la forme *ostéoplastique* des métastases vertébrales.

Métastases osseuses du cancer thyroïdien. — Dans le cancer thyroïdien à marche rapide, les métastases sont multiples et ne présentent guère d'intérêt. Au contraire, dans le cancer latent, petit, caché ou plongeant, dans celui qu'on appelle « faux goitre métastatique », la métastase osseuse peut être unique et donner l'éveil : de là, l'individualisation de formes osseuses du cancer thyroïdien.

Métastases osseuses des cancers réno-surré-



Semis métastatique discret au niveau de l'humérus chez une femme opérée d'épithélioma du sein deux ans auparavant. Décalcification en foyers de la tête de l'humérus, quelques réactions périostées. Lacune au voisinage de la cavité glénoïde de l'omoplate (fig. 13).

naux. — Pareilles métastases sont assez fréquentes, parfois solitaires (26 cas dans la statistique d'Alessandri) et pulsatiles (9 cas dans la même statistique). Il en est de précoces, de révélatrices, ce dont témoignent les observations d'Albrecht, de Scudder, de Pool, d'Alessandri et les nôtres ; on en a constaté de tardives, survenant trois ans et demi, six ans (Harold), huit ans (Albrecht), neuf ans (Buster) après une néphrectomie. Les diaphyses de l'humérus et du fémur sont les sièges de prédilection de ce type de métastases qui renflent ou attaquent la corticale à l'emporte-pièce.

Le diagnostic est facile lorsqu'une tumeur est

perceptible dans les lombes ou lorsque des hématuries surviennent ; il est très difficile lorsque l'exploration lombaire reste négative.

L'évolution peut être longue, se chiffrer par plusieurs années.

Traitement. — Dans la règle, toute métastase osseuse est un *noli me tangere*. Ce renoncement thérapeutique est justifié au cas de métastases multiples. L'*amputation* est indiquée pour un membre impotent, douloureux ou fracturé. Les douleurs cèdent plus ou moins bien aux analgésiques. Dans les paraplégies douloureuses — mal de Pott cancéreux — on a recours à la sympathectomie péri-aortique, à la radicotomie postérieure, à la cordotomie (Leriche).

Dans les cas d'espèces, tout à fait exceptionnels, l'*amputation* ou la *désarticulation* ont donné de longues survies. Certains chirurgiens, frappés par l'aspect atypique de certaines métastases solitaires, ont été conduits à un curetage ou à une résection suivie de radiothérapie, et leurs malades ont survécu plus d'un an.

Fabricius, Colmers, Albrecht, Scudder, Alessandri sont allés plus loin dans les indications chirurgicales et ont préconisé, pour des métastases solitaires de tumeurs thyroïdiennes ou surrénales, et l'amputation du membre où siégeait la métastase et l'ablation de la tumeur primitive (thyroïdectomie, néphrectomie).

La *radiothérapie* et la *curiethérapie* ont une action inégale et malheureusement temporaire sur les métastases osseuses. D'aucunes parmi ces dernières se montrent radiosensibles dès les premières séances, les douleurs s'atténuent ou disparaissent, de même les troubles de compression, et la radiographie de contrôle montre que le foyer osseux malade peut se recalcifier. Cette recalcification a été vue dans les cas de Béclère (tumeur pulsatile du sacrum), de Calvé, Forestier et Joly (métastase osseuse cervicale), de Proust et de Nabias (métastase du fémur), auxquels nous ajouterons deux cas personnels (métastase du fémur, métastase de l'humérus).

L'action favorable post-radio ou curiethérapique dure en moyenne cinq à six mois. Des tumeurs osseuses métastatiques radio-sensibles ont cependant donné des survies de deux et trois ans entre les mains de Sluys, Joly, Borak, Beaton, Boyd, Reyes, Herman, Lambot, Roubaud... ; nous-même suivons une métastase du fémur traitée par la radiothérapie après curetage, depuis quatre ans.

Relèvent du traitement radiothérapique ou curiethérapique les métastases du bassin, du crâne, du sternum, les métastases sarcomateuses, lymphosarcomateuses et lymphogranulomateuses. Belot, Nahan et Kimpel, déjà cités, ont exposé quelques-uns des résultats durables de la radiothérapie sur les foyers osseux multiples de la granulomatose maligne ; deux de nos malades survivent, sans foyer nouveau, trois ans après le premier traitement radiothérapique.

La question du traitement des métastases vertébrales a été fort bien exposée dans la thèse de Coste (Paris, 1925) ; à défaut de *laminectomie* décompressive ou à titre complémentaire, une métastase rachidienne — avec pachyméningite, troubles de compression — bénéficiera de la radiothérapie qui en modifiera pour un temps, quelques mois au plus, l'évolution et amendera les douleurs.

ACTUALITÉ MÉDICALE

Sur le rhumatisme articulaire aigu de la première enfance.

Le rhumatisme articulaire aigu apparaît exceptionnellement au cours de la première enfance. ACUÑA, qui en a rapporté trois cas, lui assigne les caractères suivants : il atteint habituellement les petites articulations des mains et des pieds ; il respecte le cœur ; il cède au salicylate de soude qui est toléré à des doses beaucoup plus hautes qu'on ne l'indique habituellement. J.-M. MACERA et EM CUILLÉ (*Semana medica*, 12 mars 1931) rapportent l'observation d'un nourrisson de six mois, hypothrepsique par sous-alimentation, pris subitement de fièvre avec urticaire, sans cause apparente. Le lendemain, apparaissent des douleurs avec tuméfaction de l'épaule droite et de la hanche gauche ; amélioration considérable en six jours avec 0gr,70 de salicylate de soude par jour (poids de l'enfant : 5kg,500) ; le septième jour, reprend la température avec une nouvelle atteinte de l'épaule ; on donne 1 gramme de salicylate par jour et la guérison est complète en douze jours. Faute d'une autre étiologie, notamment d'une maladie anaphylactique caractérisée, les auteurs admettent sans réserves le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu.

JEAN FLEURY.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LA PHARMACOLOGIE EN 1931 (1)

PAR

le Professeur TIFFENEAU

I. Livres et manuels. Enseignement général. Nécrologie. — L'année écoulée, si fertile en travaux de pharmacologie pure et appliquée, ne semble pas avoir été aussi fructueuse en ce qui concerne les ouvrages didactiques (2) et traités généraux de pharmacologie, aussi bien en langue française qu'en langues étrangères.

Nous possédons cependant, mais en édition dactylographiée, le cours de pharmacodynamie professé par M. Launoy pendant les deux dernières années à la Faculté de pharmacie de Paris. Ce cours comprend pour 1930 une introduction à l'Étude de la pharmacodynamie expérimentale et comporte 4 fascicules de chacun 30 à 40 pages qui sont consacrés surtout à la définition de la toxicité et aux méthodes qui permettent de l'établir ; aux rapports entre la toxicité et la constitution chimique dans les plus importantes séries; enfin à toutes les questions théoriques qui se rattachent à la toxicité : accoutumance, idiosyncrasie. Une part très importante a été réservée dans cet ouvrage non seulement aux questions de titrages physiologiques des produits végétaux et animaux, mais aussi aux questions de détection des impuretés des substances chimiques grâce à l'étude de leur toxicité. Le cours professé en 1931 comporte également 4 fascicules dont le premier (fasc. 5) est consacré à l'étude générale de l'action pharmacodynamique et des conditions de cette action ; les trois derniers (fasc. 6 à 8) concernent l'étude particulière des anesthésiques généraux et des hypnotiques. Cet enseignement, qui, à côté d'idées personnelles et originales, comprend un certain nombre de documents inédits, fait honneur à la fois à celui qui le professe et à la Faculté qui a réussi à en imposer la création et qui saura, espérons-le, transformer la charge de cours actuelle en une chaire magistrale.

Pour ceux de nos lecteurs qu'intéressent les questions plus spéciales de technique pharmacologique et d'essais physiologiques des drogues, nous signalerons le très remarquable livre de C. Munch intitulé *Bioassays ; a Handboock of Quantitative Pharmacology*, édité par Williams and Wilkins Company, Baltimore U. S. A. (950 pages), qui a été écrit par un spécialiste des essais physiologiques et qui contient non seulement de très précieux renseignements sur la plupart des méthodes actuellement employées, sur leur degré de sensibilité et sur l'interprétation des résultats, mais aussi une bibliographie très étendue comportant plus de 5 000 références.

M. Florence a publié un précieux petit volume intitulé la *Thérapeutique moderne* (collection Armand Colin, n° 130) ; on y trouvera une étude générale des principales conquêtes de la chimie dans le domaine de la thérapeutique ainsi que de nombreux aperçus sur les relations entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique.

M. Boyer (3) a publié en octobre dernier une revue de pharmacologie et de thérapeutique comprenant la plupart des travaux de pharmacodynamie parus en France pendant le premier semestre de 1930 ; cette revue très complète sera consultée avec fruit par nos lecteurs.

Les *Tables annuelles de constantes et données numériques pour 1926-27* (t. VII), parues en 1930, comprennent un fascicule « Données numériques de biologie » rédigé par Terroine et Janot (68 p., Gauthier-Villars) et qui contient un certain nombre de renseignements intéressant les pharmacologues (p. 1615-1622).

Le *Jahresbericht über ges. Physiologie und Pharmakologie* pour 1928 contient une revue des travaux de pharmacologie rédigée par Hans Molitor et comprenant les divers articles suivants : 1° Nouvelles méthodes ou techniques pharmacologiques ; 2° Influence des facteurs non spécifiques sur les actions pharmacodynamiques (conditions individuelles, résorption, perméabilité, voies d'introduction) ; 3° Toxicologie (intoxications et antidotes); 4° Nouveaux médicaments. Signalons également la parution du tome II du *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* (t. XVI, 1re et 2e parties) qui concerne la physiologie et la pathologie des glandes à sécrétion interne ainsi que tout ce qui a trait à la régulation et à la croissance, à la concentration en ions H et d'une façon générale au métabolisme minéral et organique. Cet ouvrage ne contient pas à proprement parler, comme les précédents, de parties pharmacologiques spécialisées ; mais un certain nombre parmi les questions envisagées sont de la plus grande importance pour les pharmacologues.

Parmi les manuels d'enseignement concernant la pharmacologie ou la thérapeutique récemment

(1) Cette revue, comme celles de 1928 et de 1929 auxquelles elle fait suite, sera consacrée aux médicaments nouveaux et aux travaux de pharmacologie parus en 1930 et 1931, dont l'abondance est si considérable que leur parution ne pouvait être retardée. Nous renvoyons à notre numéro de 1932 pour la revue sur la chimiothérapie des maladies infectieuses que nous devions publier cette année et qui comporte, elle aussi, de nombreux et importants travaux, mais dont l'intérêt passe au second plan en ce qui concerne le programme que nous nous sommes fixé, dès 1928, lorsque nous avons entrepris nos revues annuelles de pharmacologie. Nous signalerons cependant le très intéressant livre de Findlay, *Recent advances in chimiotherapy* (J. et A. Churchill, Londres), qui contient une importante bibliographie et de parfaites monographies sur les principales questions. Nous en donnerons une analyse détaillée dans notre revue de 1932. Nous remercions Mlle Levy pour la rédaction des chapitres concernant les digitaliques et les sympathomimétiques.

(2) Comme les années précédentes, les ouvrages didactiques se rattachant à des domaines particuliers seront signalés à chaque rubrique spéciale dans le cours de cette revue.

(3) *Progrès médical*, 30 octobre 1930, p. 1795-1822.

parus et méritant d'être signalés, nous mentionnerons *Lezion di farmacologia*, par L. Seremin (Padova, Cedam, 1928); *Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel*, par O. Seiffert, 1929, 2e édition (Leipzig, C. Kabitzsch); *Moderne Pharmakotherapie*, par Lipowski (Steinkopff, Dresde, 1930).

La question de l'emploi des films dans l'enseignement pharmacologique, déjà soulevée en 1925 par Joachimoglu et Keeser (1), a pris une notable extension depuis que le Department of pharmacology de la Western Reserve University (Cleveland, Ohio) a fait éditer seize films qui pour la plupart se rapportent à des expériences publiées (2) ou relatées dans le manuel de Sollmann et Hanzlik, *Introduction to experimental Pharmacology* dont nous avons rendu compte en 1929. Ces films, dont le prix pour chaque exemplaire varie de 11 dollars et demi à 26 dollars, peuvent être d'une grande utilité pour l'enseignement. C'est là une question d'autant plus importante que chaque année le prix des animaux utilisés dans nos laboratoires augmente et que ceux dont le prix est resté jusqu'ici abordable, à savoir les chiens fournis par la fourrière, deviennent de plus en plus rares.

Nous avons à déplorer, en 1930-31, la mort de trois de nos collègues : Böhm, Lo Monaco, Trendelenburg.

Böhm, qui a fait progresser nos connaissances sur les digitaliques et divers poisons animaux, s'est surtout occupé du curare, à l'étude duquel son nom reste attaché et dans lequel il a su isoler deux alcaloïdes : la curine et la curarine dont il a pu réaliser la transformation de l'une en l'autre.

D. Lo Monaco (3) est mort quelque temps avant que le nouvel Institut de chimie physiologique de Rome, à l'édification duquel il avait consacré ses derniers efforts, fût complètement achevé. Il avait débuté dans la pharmacologie comme assistant de Coppola à Florence. Ses principales recherches concernent les diurétiques, les glandes endocrines, les dégénérescences dues à l'intoxication phosphorée, l'adsorption des gaz par les solides et enfin la méthode d'injection de solutions glucosées qui porte son nom.

Trendelenburg est mort le 4 février 1931. Il avait débuté en 1922 à Fribourg où il succédait à son maître Straub ; depuis quelques années seulement il professait à Berlin. Il s'est plus spécialement occupé de la physiologie et de la pharmacologie des hormones au sujet desquelles il a publié un livre dont la première partie seule a paru et qui fait autorité. Il s'est également occupé de questions de dosages physiologiques, non seulement pour ce qui concerne les produits opothérapiques, mais aussi pour diverses drogues végétales. A cet effet, il a plus spécialement étudié les méthodes s'appliquant à la musculature bronchique et à l'intestin isolé. Il a écrit dans le traité de Heffter un important article sur l'adrénaline et divers autres concernant les bases aminées et sur les ammoniums quaternaires (4).

Nous avons oublié l'an dernier de signaler la mort, survenue en 1929, d'un des plus brillants représentants de l'ancienne pharmacologie, Lewin (5), qui professait il y a quelques années encore à Berlin. Son érudition était considérable. Il s'était occupé surtout de toxicologie et avait publié un traité qui fut traduit en français par le professeur Pouchet. Un de ses sujets préférés était celui des poisons stupéfiants ; il avait étendu cette étude à celle de tous les poisons connus des anciens et des modernes, dont il avait réuni la documentation dans son livre à la fois si intéressant et si passionnant, *Die Gifte in der Weltgeschichte* (Springer, Berlin, 1920).

Nous nous associons au pieux hommage rendu à la mémoire du professeur Magnus (d'Utrecht) par la publication (6) de trois des conférences faites à San-Francisco quelques mois avant sa mort, par ce maître éminent de la pharmacologie, l'une sur la pathologie expérimentale des bronches, l'autre sur la choline comme hormone intestinale, la troisième sur l'*A priori* en physiologie. Cette publication est précédée d'une notice biographique très vibrante quoique concise rédigée par le Dr Dale et d'une liste des travaux de Magnus et de ses élèves dressée par de Kleiyn, l'un de ses plus fervents disciples.

Nous nous associons d'autre part à la fête jubilaire célébrée à Gand le 7 juin dernier en l'honneur du professeur J.-F. Heymans à l'occasion du trente-cinquième anniversaire de la fondation des *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*. La mort du professeur Gley, survenue en octobre dernier, a retardé cette cérémonie à laquelle devait être associé notre illustre et regretté collègue. Le volume 38, consacré à J.-F. Heymans et à Gley, témoigne de la grande et si justifiée estime dont ces deux savants jouissaient auprès de leurs collègues. Au moment où le professeur J.-F. Heymans se prépare à confier aux mains déjà si expérimentées de son fils, C. Heymans, le distingué pharmacologue, une direction qu'il a assumée pendant trente-cinq années, nous sommes heureux de souhaiter aux *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* longue et glorieuse prospérité.

II. — Théories et questions générales.

I. Perméabilité cellulaire. — Gellhorn a publié un important ouvrage : *Das Permeabilitätsproblem* (Springer, Berlin, 1929, 141 p.), qui contient, après un court chapitre sur les techniques, une étude générale des facteurs susceptibles d'influencer la perméabilité cellulaire et une étude spéciale de la perméabilité des divers organes, notamment en ce qui concerne le muscle et la peau au sujet desquels

(1) *C. R. Soc. all. Pharmacol.*, 1925, p. 39.

(2) SOLLMANN et ses collab., *Arch. int. Pharmac. thér.*, 1930, XXXVIII, 293.

(3) *Bull. Soc. chim. ind.*, 1930, octobre-décembre, p. 30.

(4) HEUBNER, *Klin. Woch.*, 1931, 479. — STRAUB, *D. med. Woch.*, 1931, LVII, 374.

(5) HEUBNER, *Münch. med. Woch.*, 1930, 405.

(6) R. MAGNUS Lectures on experimental pharmacology and medicine, London, Oxford Univ. Pr., 1930.

l'auteur a rapporté des travaux personnels (1) sur leur perméabilité aux ions et aux colorants ainsi que sur l'influence de la température et de diverses substances physiologiques ou médicamenteuses : adrénaline, thyroxine, pilocarpine, atropine, etc.

L'influence du *p*H sur la perméabilité cellulaire aux colorants (2) et aux alcaloïdes (3) a été à nouveau mise en évidence; dans le dernier cas (brucine), Irwin a pu montrer que la pénétration dans une vacuole de cellule vivante de *Nitella* est plus grande avec une solution extérieure de *p*H 9,3 que pour un *p*H 5,5; inversement, la sortie de l'alcaloïde est plus importante lorsque le *p*H extérieur est de 5,5 que lorsqu'il est de 9,3. Le rôle de la cholestérine et de ses esters dans les phénomènes de perméabilité a été étudié par Spranger (4) ainsi que par Degkwitz (5).

L'abaissement de la tension superficielle produit par certaines substances comme les saponines ou simplement par l'augmentation des ions OH renforce l'action de certaines substances médicamenteuses (6), probablement en modifiant la perméabilité cellulaire; cependant, en ce qui concerne les sels de magnésium (7), l'action de la saponine est, à ce point de vue, bien moins marquée.

L'étude de la perméabilité du globule rouge entreprise par Anselmino a montré que celle-ci est modifiée par les narcotiques et a conduit cet auteur à admettre que ceux-ci sont absorbés par la membrane cellulaire en modifiant les dimensions des pores (8).

Baur (9) a signalé la diminution de la perméabilité d'une cellule artificielle de Traube, par les anesthésiques locaux et par quelques alcaloïdes (morphine, atropine, pilocarpine) alors que quelques autres (adrénaline, curarine) sont sans effet. D'après Brühl (10), certaines substances comme la caféine exercent une action de membrane et de protéique qui a pour effet d'élever le degré de dispersion des colloïdes hydrophiles et hydrophobes.

II. **Résorption et élimination.** — Les différences de résorption résultant des voies d'absorption et de certaines conditions locales, déjà si abondamment étudiées (11), ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux (12). Busquet et Vishniac (13) ont d'autre part montré que la diminution du débit sanguin dans un territoire déterminé peut contribuer à rendre irritantes certaines substances habituellement inoffensives (camphosulfate de soude), alors qu'inversement une augmentation de ce débit peut supprimer la réaction locale des médicaments normalement irritants (berbérine). Malgré que l'importance en fût déjà bien connue, les conditions de dilution ou d'hypertonie des solutions employées ainsi que le lieu d'action de la substance administrée ont été à nouveau envisagées par divers auteurs (14).

La peau, dont la pénétration par les substances médicamenteuses est assez restreinte, s'est montrée d'une perméabilité notable et assez rapide chez l'homme pour l'acide borique (15), dont on ne connaissait jusqu'ici que la lenteur de son élimination urinaire. La pulpe dentaire, dont le pouvoir d'absorption a déjà été signalé par Kuroda en ce qui concerne l'acide arsénieux, a été à nouveau étudiée par Obliglio, qui a confirmé son grand pouvoir d'adsorption pour les substances cristalloïdes ou diffusibles (16).

Asher (17), dans un article sur le siège et le mode d'action périphérique du sympathique, a rappelé l'influence de la thyroïde sur la perméabilité cellulaire (Eppinger) et d'une façon plus spéciale sur la vitesse de résorption et aussi sur la vitesse d'élimination par la voie urinaire. D'après cet auteur, l'élimination de l'eau et des chlorures au cours de la diurèse due à l'euphylline est ralentie par l'énervation de la thyroïde et reprend son rythme habituel après l'injection compensatrice de thyroxine.

III. **Adsorption** (18). — Le rôle des phénomènes d'adsorption dans les actions pharmacodynamiques a été maintes fois envisagé. Comme on le verra plus loin, Warburg a fondé sur ces phénomènes une théorie de la narcose après avoir considéré, à titre de modèle, des phénomènes analogues se produisant sur un support inerte comme le charbon (19). Régnier et Valette (20), se basant sur ces données, ont étudié comparativement la fixation de la cocaïne sur le charbon et sur un fragment de tronc nerveux; ils ont pu constater que qualitativement la fixation se ramène à un phénomène d'adsorption dont ils ont pu tracer les courbes concentration-action, qui sont de même nature; ces phénomènes sont influencés dans le même

(1) GELLHORN, *Pflüg. Arch.*, 1928, 221-281.
(2) MOLDENHAUER, BROOKS, *Protoplasma*, 1929, VII, 46.
(3) IRWIN, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1928, XXVI, 135.
(4) SPRANGER, *W. Bioch. Zeits.*, 1930, CCXXI, 315.
(5) DEGKWITZ, *Klin. Woch.*, 1930, IX, 2336.
(6) NAKAMURA, *Journ. Pharm. Soc. Jap.*, 1929, XLIX, 1054.
(7) CHOPRA et CHOUDHURY, *Ind. Journ. med. Res.*, 1929, XVII, 360.
(8) ANSELMINO et HŒNING, *Arch. ges. Physiol.* (*Pflüger's*), 1930, CCXXV, 56.
(9) BAUR, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CLVII, 130.
(10) BRÜHL, *Bioch. Ztschr.*, 1929, 212, 291.
(11) KNAFFL-LENZ, *Wien. Klin. Woch.*, 1929.
(12) BASCH et MAUTNER, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CLI, 76. — DELHOUGNE, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1931, CLIX, 128. — PRESMANN, *Amer. Journ. med. sc.*, 1930, 79. — L. STRADA, *Arch. Farmacol. sper.*, 1929. — SCREMIN, *Boll. Soc. ital. biol. sper.*, 1928, III, 862. — SOKOLOFF, *Journ. exp. Biol. Med.*, 1929, II, 76. — LABES, *Arch. exp. p. Path. Pharm.* 1929, CXLVI, 44.
(13) BUSQUET et VISCHNIAC, *Bull. Soc. thérap.*, 1931, XXXVI, 119.
(14) RENAUD, *C. R. Soc. Biol.*, 1930 CV, 201, 287. — VELLUZ, *Ibid.*, 1930, CV, 684. — EKERFORS, *Ibid.*, 1930, CIII, 436. — T. IMAHASI, *Okoyama Igakkai Zasshi*, 1928, XL, 330.
(15) KAHLENBERG et BARWASSER, *Journ. Biol. Chem.*, 1928, LXXIX, 405.
(16) OBIGLIO, *C. R. Soc. Biol*, 1930, CIV, 1022.
(17) ASHER, *Klin. Woch.*, 1931, X, 865.
(18) FABRE, L'adsorption en biologie (*Journ. Pharm. Chim.*, 1930, XI, 529 et 584).
(19) En ce qui concerne l'adsorption par le charbon, voyez SURUN (Thèse Doct. Pharm., Paris, 1926, MORIZEAU).
(20) RÉGNIER et VALETTE, *C. R. Acad. Sc.*, 1930, CXC p. 1453.

sens par les variations du pH (Voy. ci-après). De même, en étudiant la fixation des divers alcools homologues sur le cœur de grenouille sur lequel ces alcools produisent une diminution d'amplitude, Clark (1) a pu montrer que, conformément aux vues de Warburg, il s'agit là d'une action de surface résultant de l'adsorption et que la quantité de substance fixée est du même ordre de grandeur que celle nécessaire pour couvrir les surfaces cellulaires d'une couche monomoléculaire; les quantités de substance pénétrant à l'intérieur de la cellule cessent d'être efficaces (1).

IV. **Toxicité.** — La détermination de la toxicité a continué à faire l'objet de nombreuses recherches, non seulement en ce qui concerne les animaux d'expérience et les techniques (2), mais aussi pour l'interprétation et l'expression des résultats. Les méthodes statistiques, que ce soit celle de Trévan ou d'autres dans lesquelles entre l'application d'une formul arbitrairement établie (3), sont en général adoptées par les divers chercheurs (4); leur emploi a même été étendu à la protophysiologie (5). Bien que les résultats auxquels elles conduisent puissent varier avec chaque substance et avec chaque espèce animale, ou encore, comme on le sait, pour la même espèce suivant les saisons (6), il semble bien que les pharmacologues devraient s'efforcer de parvenir à une entente concernant la signification la plus générale à adopter pour les expressions communément employées de doses mortelles et de doses tolérées dont l'importance est aujourd'hui si grande et dont les valeurs numériques comparées aux doses curatives permettent l'établissement d'indices thérapeutiques dont l'utilité est évidente. Tout le monde est d'accord pour reconnaître que l'on ne peut plus considérer comme doses mortelles les plus petites quantités faisant mourir tous les animaux et comme doses tolérées les plus fortes quantités les laissant tous en survie. Peut-être pourrait-on dans la plupart des cas convenir d'un pourcentage moyen de survie qui serait par exemple d'environ 25 p. 100 pour la dose mortelle et de 75 p. 100 pour la dose tolérée (7) et de toute façon de spécifier la précocité ou la tardivité de la mort.

V. **Influence des variations de la réserve alcaline sur les actions pharmacodynamiques.** — Qu'elles soient provoquées par certains états pathologiques ou qu'elles soient réalisées expérimentalement soit par introduction d'acides (ou d'agents acidosiques tels que le chlorure d'ammonium), c'est-à-dire d'ions H qui ont pour effet de diminuer la réserve, soit par l'introduction d'alcalis, c'est-à-dire d'ions OH qui augmentent la réserve, soit encore par diverses hormones comme l'adrénaline ou la thyroxine (8), les variations de la réserve alcaline peuvent modifier d'une manière plus ou moins importante un grand nombre d'actions médicamenteuses. Tandis que certains effets sont renforcés par l'introduction d'ions H, d'autres, dans les mêmes conditions, sont diminués. Longtemps on a pu croire que cette influence devait être liée essentiellement à la nature chimique des poisons envisagés. On peut en effet supposer que certains d'entre eux, comme les substances basiques ou alcaloïdiques, doivent nécessairement être renforcés par l'augmentation de la réserve alcaline. L'expérience montre qu'il n'en est pas nécessairement ainsi; d'autres influences paraissent intervenir. On s'en rendra nettement compte en examinant les faits récents qui ont été rassemblés ci-après et parmi lesquels on a choisi d'une part ceux où l'augmentation de la réserve alcaline produit un renforcement des effets pharmacodynamiques, et d'autre part ceux où l'introduction des mêmes ions produit au contraire une diminution ou même une suppression de ces effets.

1° **Actions pharmacodynamiques renforcées par l'augmentation de la réserve alcaline.** — Nombreux sont les exemples de tels renforcements aussi bien pour les poisons des centres nerveux que pour les poisons périphériques nerveux ou musculaires. C'est ainsi que les effets convulsivants de la strychnine sont accrus par les alcalis; inversement, ces effets sont diminués ou supprimés par l'abaissement de la réserve alcaline aussi bien chez les mammifères qui ont été rendus acidosiques par l'administration d'acides ou de chlorure d'ammonium (9) que chez la grenouille maintenue dans une atmosphère riche en CO^2 (10). Fröhlich et Solé (11) ont pu montrer que cette influence favorisante de l'alcali ne résulte pas seulement, comme l'avait établi Labes (12), de la libération de l'alcaloïde, mais aussi d'une action spéciale exercée sur la cellule réceptrice. Cette action sensibilisante que produit l'augmentation de la réserve alcaline se retrouve dans divers états pathologiques convulsivants ou spasmodiques où il semble ne pas qu'interviennent des alcaloïdes, notamment dans le tétanos (13) et dans la crise d'asthme (14), bien que, d'après Diehl et Schenet, la diminution de la réserve alcaline par introduction d'acides ne suffise

(1) CLARK, *Arch. Int. Pharm. Thér.*, 1930, XXXVIII, 101.

(2) GERSDORF, *Amer. Chem. Soc.*, 1930, LII, 3440; 1931, LIII, 1897. — S. ITALO *Arch. Soc. Biol.*, 1928, XII, 478.

(3) GERSDORF, *loc. cit.* — MORISHANO, TACHI et YASUDA, *Bull. Fishery Coll. Jap.*, 1928, XXIV, 29; d'après *Chem. Abst.*, 1930, XXIV, 1430.

(4) BURN, *Physiol. Reviews*, 1930, p. 146. — HALLION et GAYET, *Revue pratique de biologie appliquée*, 1931, p. 33.

(5) POYARKOFF, *Protoplasma*, 1928, III, 550.

(6) KISCH, *Klin. Woch.*, 1929, VIII, 46.

(7) LAUNOY et Mlle ENGLER proposent, dans le cas des arsenicaux, le taux de 50 à 60 p. 100 (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, CIV, 66).

(8) EICHLER et SANDUS, *Klin. Woch.*, 1930, IX, 1618.

(9) WENNER et BLANCHARD, *Amer. Journ. Physiol.*, 1929, XC, p. 83.

(10) GRAMENITZKI, *Trav. Inst. Etat Sciences méd.*, 1928, Lfg 2, 1.

(11) FROHLICH et SOLÉ, *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1926, CXVII, 322.

(12) LABES, *Ibid.*, 1928, CXLVI, 44.

(13) DIXON et RANSON, *Journ. of Pharm.*, 1930, XXXVIII, 51. — HEIM, *Klin. Woch.*, 1928, 794.

(14) H. TIEFENSEE, *D. Arch. Klin. Med.*, 1929, CLXV, 265.

pas toujours à empêcher l'intradermo-réaction chez les asthmatiques (1).

Régnier (2) est parvenu à des conclusions identiques en ce qui concerne l'influence renforçatrice des ions OH sur l'action paralysante de la cocaïne sur les nerfs moteurs; cette influence ne résulte pas seulement, comme l'avait constaté Gross, d'une mise en liberté d'alcaloïde (3), mais probablement aussi d'une sensibilisation cellulaire. Nous verrons plus loin que sur le cœur de mammifères (chat anesthésié), l'action de la cocaïne introduite par la voie intraveineuse est au contraire renforcée par les acides et diminuée par les alcalis.

L'action de quelques poisons musculaires peut également être renforcée par l'introduction d'ions OH; les poisons dont l'action est ainsi accrue ne sont pas seulement des alcaloïdes ou des produits basiques comme la quinine ou le bleu Nil, mais aussi des produits neutres ou légèrement acides comme la caféine ou l'orthonitraniline; toutes ces substances produisent sur le sartorien de la grenouille une contraction prolongée qui est plus ou moins réversible suivant la concentration, et dont l'intensité est d'autant plus marquée que le milieu est plus alcalin (4).

On constate des faits analogues avec les poisons autonomes dont les effets sont renforcés par l'introduction d'ions OH, c'est-à-dire par augmentation de la réserve alcaline, et diminués dans le cas contraire. Ainsi la sécrétion salivaire produite par la pilocarpine suit les variations de la réserve alcaline : elle est accrue, sinon en quantité du moins en durée, lorsque la réserve augmente, et ralentie quand celle-ci diminue (5). De même l'action cardiaque (Adrian, Salant et Johnston) ainsi que les actions vasoconstrictive et hypertensive de l'adrénaline (6) et de divers autres poisons excitants du sympathique (7) sont accrues par l'augmentation de la réserve alcaline et atténuées ou supprimées par sa diminution. Cette propriété est d'autant plus curieuse que l'adrénaline (8) et l'éphédrine (9) ont elles-mêmes pour effet, ainsi que le font d'ailleurs diverses substances adrénalino-sécrétrices comme la nicotine (10), de provoquer la formation d'ions H qui abaissent la réserve alcaline, (si bien qu'après des injections répétées d'adrénaline, notamment comme on le fait dans les dosages physiologiques de cet alcaloïde ou des préparations de surrénales, la sensibilité de l'animal tend peu à peu à décroître; on s'explique ainsi la nécessité au cours de ces dosages d'espacer les doses, puis peu à peu de les augmenter et, enfin, de toujours effectuer des comparaisons avec l'étalon. Dans tous ces phénomènes il ne s'agit pas d'une action de libération ou de salification de l'alcaloïde, car sur certains autres appareils où le sympathique est inhibiteur, notamment sur l'intestin, l'action adrénalinique est, comme on le verra ci-après, influencée d'une manière inverse, à savoir renforcée par l'addition d'acides et diminuée par l'introduction d'alcalis (11).

Signalons enfin que l'action hyperthermisante d'une base comme la tétrahydronaphtylamine, dont les effets sont à la fois d'origine centrale et périphérique, est accrue par l'introduction d'alcalis (Tiffeneau, *loc. cit.*, p. 475).

2° **Actions pharmacodynamiques renforcées par la diminution de la réserve alcaline.** — Parmi les actions qui sont renforcées par l'introduction d'acides diminuant la réserve alcaline, nous signalerons tout d'abord celles qui concernent les alcaloïdes. Salant et Nadler (12), conformément à des résultats analogues obtenus antérieurement avec la caféine (1926) et avec le mercure (1927), ont montré que l'action toxique qu'exerce la cocaïne sur le cœur du chat anesthésié à l'uréthane est augmentée par les acides et diminuée ou supprimée par les alcalis. Nous avons observé (*loc. cit.*, p. 495) que les effets stimulants de l'adrénaline sur les terminaisons inhibitrices de l'intestin sont renforcés par la diminution de la réserve alcaline et affaiblis dans le cas inverse. Il en est de même en ce qui concerne le curare, dont la nature alcaloïdique n'est pas douteuse; Wenner (13) a montré, contrairement à ce qu'a observé Hori chez la grenouille, que l'action du curare chez le chien est augmentée par les acides et diminuée par l'injection intraveineuse de bicarbonate de sodium.

De tels renforcements d'effets par l'introduction d'acides ont été également observés avec des poisons non alcaloïdiques, notamment avec des substances relativement neutres comme les anesthésiques généraux et les hypnotiques dont les effets dépresseurs pour les centres nerveux (14) sont pour la plupart accrus par la diminution de la réserve alcaline. Seuls les sels de magnésium, dont l'ion actif Mg est plutôt alcalin, font

(1) DIEHL et SCHENET, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1931 CLIX, 372.

(2) RÉGNIER. *Journ. Bull. Sc. Pharm.*, 1924, XXXI, 513.

(3) Pour ce qui concerne l'action des substances bactéricides, l'influence du *p*H semble par contre consister surtout dans une libération de la substance active ; ainsi le pouvoir bactéricide des phénols est diminué en milieu alcalin (*Paris médical*, 1930, p. 570 et 575); inversement, l'action de la quinine sur *Colpidium colpoda* est accrue quand le *p*H augmente (MAYEDA, *Arch. Schiffs. Tropen Hyg.*, 1928, XXXII, 1).

(4) K. ZIPF, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1929, CXL, 56.

(5) TIFFENEAU, JEANNE LÉVY et BROUN, *Arch. int. Pharm. Ther.*, 1930, XXXVIII, 503. — EDDY (*Quat. Journ. exp. Phys.*, 1930, XX, 213) a observé des faits inverses qui sont peut-être dus à l'influence vasculaire propre des acides et des bases.

(6) HANDOWSKY, STAMMLER et VON TROSSEL, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1924, CIV, 15.

(7) TIFFENEAU, JEANNE LÉVY et BROUN, *loc. cit.*, p. 495.

(8) GUGGENHEIM, Die biogenen Amine, 2e édit. Springer, p. 305.

(9) CORI et BUCHWALD, *Amer. Journ. Physiol.*, 1930, XCV, 716. — NITZESCU et MUNTEANU, *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVI, 1172.

(10) WOLTER, *Arb. Physiol.*, 1928, I, 258.

(11) TIFFENEAU, JEANNE LÉVY et BROUN, *loc. cit.*, p. 496.

(12) SALANT et NADLER, *Proc. Soc. exp. Biol. med.*, 1927 XXIV, 762.

(13) WENNER, *Amer. Journ. Physiol.*, 1930, XCI, 563.

(14) Il en est de même pour un organe périphérique comme l'intestin Frey, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1931, 159, 169.

exception (1), leur action étant renforcée par les ions OH. Tous les autres dépresseurs des centres nerveux, anesthésiques généraux ou hypnotiques, acétylène (Slivka, 1924), bromures (Petrunkin, *loc. cit.*), chloral (2), chloralose, barbituriques (gardénal (3) ou sonéryl) et, pour ce dernier ainsi que pour l'avertine, aussi bien pour le poisson que pour le chien (4). Ces faits sont d'autant plus curieux que sous l'influence des anesthésiques généraux, notamment pour le chloroforme, l'éther et également pour l'avertine (5), il se produit une acidose plus ou moins marquée, d'une durée de vingt-quatre à quarante-huit heures, avec diminution de la réserve alcaline et même avec abaissement du *p*H; il s'ensuit que, contrairement à ce qui se passe pour l'adrénaline, cette acidose renforcerait l'action des anesthésiques généraux, alors que l'acidose adrénalinique diminue la sensibilité des vasoconstricteurs aux excitants du sympathique.

3° **Interprétation de ces faits.** — Des faits aussi généraux ne peuvent être interprétés que par des explications simples. Nous avons vu que la nature chimique des substances ne peut être seule mise en jeu, et que, si elle intervient dans bon nombre de cas, pour lesquels le principe des liaisons remplaçables invoqué par Zipf (*loc. cit.*) peut être envisagé, son influence n'est pas générale; parfois même elle se manifeste plutôt en sens contraire. Comme l'a suggéré Régnier, c'est donc du côté cellulaire même qu'il convient de chercher une telle explication. D'autre part, de ce fait que les modifications produites par les variations de la réserve alcaline ne sont pas des phénomènes d'inversion comme ceux qui résultent de l'influence si typique exercée par les substances abaissant la tension superficielle sur les effets de l'atropine (Asher), mais simplement des phénomènes d'atténuation ou de renforcement, on peut déduire qu'il pourrait s'agir de l'élimination ou de la fixation d'un constituant cellulaire indispensable comme le calcium, dont la mobilisation ou la stabilisation pourrait dépendre des variations de la réserve alcaline ou du *p*H. Cette hypothèse, qui a été émise par Barridge en 1914 et discutée par Andrus et Carter en 1924, trouverait une confirmation dans les travaux de Machii (6) montrant que l'action hypertensive de l'adrénaline est respectivement diminuée ou augmentée lorsque le calcium sanguin s'élève ou s'abaisse au-dessus ou au-dessous de la normale, et que ces variations sont en rapport avec les modifications de la réserve alcaline. Treguboff (7) conclut de même en ce qui concerne le rôle du calcium dans l'influence favorisanet du milieu alcalin sur l'action cardiaque et vasoconstrictive de l'adrénaline. Une opinion analogue a été soutenue par Grameñitzki (8), qui estime que l'ion Ca agit comme synergique de l'ion OH et comme antagoniste de l'ion H. Il convient toutefois de noter que cette interprétation ne semble pas concorder avec l'influence favorisante qu'exerce sur l'action des hypnotiques la diminution de la réserve alcaline, influence dont on admet qu'elle serait provoquée ou renforcée et peut-être même conditionnée par la présence des ions Ca dans la région du centre du sommeil. D'autre part, les recherches comparatives effectuées par Régnier et Valette (9), et qui seront exposées plus loin (Voy. *Anesthésiques locaux*), montrent que sur un modèle simple comme le noir animal, la fixation de la cocaïne est influencée par les variations du *p*H de la même manière que sur le nerf lui-même, quoique d'une manière moins intense; on constate en effet que cette fixation augmente à mesure que le *p*H s'élève. La question reste donc encore à l'étude. (10)

III. — Anesthésiques généraux (10).

I. Théories de la narcose et phénomènes généraux. — **1° Théories.** — Henderson (11) a publié sur ce sujet une importante revue dont nous citons ci-après une partie des conclusions. Parmi les diverses théories qui ont été formulées pour expliquer la narcose, trois peuvent être retenues : la théorie lipoïdique de Meyer-Overton, la théorie de l'adsorption de Warburg et la théorie de la perméabilité de Lillie et Winterstein; encore cette dernière peut-elle ne pas être considérée comme une théorie distincte. Les autres théories, précipitation ou semi-coagulation (Cl. Bernard, Ranke), déshydratation (Raphaël-Dubois), asphyxie cellulaire (Verworn), tension superficielle (Traube), ne sont pas retenues par Henderson.

La *théorie lipoïdique* n'a pas été jusqu'à présent victorieusement réfutée : ni le parallélisme entre le pouvoir narcotique et le coefficient de partage, ni les calculs de Kurt Meyer sur la constance de la teneur des lipoïdes encéphaliques en molécules-grammes de narcotiques; les variations du pouvoir narcotique et du coefficient de partage dues à la température ont été plutôt confirmées qu'infirmées par les diverses expériences d'ailleurs contradictoires...

La très séduisante *théorie de l'adsorption* de l'adsorption exposée par Warburg est moins satis-

(1) PETRUNKIN, *Z. ges. exp. Med.*, 1929, LXVIII, 720. — E. MARTINI, *Boll. Soc. Ital. Biol.*, 1929, IV, 486.

(2) SCHNELÉFF, *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1930, CLV, xx; CLVIII, 65.

(3) FREY *loc. cit.*, p. 170.

(4) TIFFENEAU, JEANNE LÉVY et BROUN, *loc. cit.*, 469; voir également Fujino et Yamanchi Bergès. *Physiol. exp. Pharm.*, 1930, 56, 816.

(5) IMMOWYMER et FÜSS, Narkose und Anästhesie, 1928, d'après *Chem. Zeits.*, XI, 3034.

(6) H. MACHII, *Folia Pharm. Japan.*, 1929, VIII, 184.

(7) TREGUBOFF, *Wojenno Medicalzinski Zhurnal*, 1930, I, 35, d'après *Chem. Zentr.*, 1931, I, 2075.

(8) GRAMENIZKI, *Bolchaya Medizinskaya, Enciklopcdija* XII, p. 113, d'après GOLJACHOWSKI, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CLVIII, 76.

(9) RÉGNIER et VALETTE, *C. R. Acad. Sc.*, 1931, CXCII, 114. Voy. également, sur ce sujet, le travail de Zipf et son hypothèse des liaisons déplaçables (*Arch. exp. Path. Pharm. loc. cit.*)

(10) Signalons un livre récent de ROOD et WEBBER (Anesthesia and Anesthetics, Wood, New-York, 1931, 393) et une nouveau périodique datant de 1928 *Schmerz : Narkose, Anästhesie.*

(11) HENDERSON, The present status of the theories of narcosis (*Physiological Reviews*, 1930, X, 171-220).

faisante. Qu'est-ce que cette adsorption? Où a-t-elle lieu? Sur un seul type ou sur tous les types de colloïdes, de lipoïdes ou de protéines? Sur la surface cellulaire ou sur les particules? Plus fondamentalement encore, comment peut-on parler d'adsorption quand il n'y a de celle-ci aucune définition claire ni aucune mesure? Notre seule méthode pour savoir s'il y a adsorption et non pas solution ou action chimique serait une étude de l'isotherme d'adsorption, c'est-à-dire la variation du taux adsorbé rapportée à la variation de concentration du milieu dans lequel les surfaces colloïdales sont baignées. Cependant, nous avons vu que des isothermes d'adsorption ont été fournis par Warburg, par de nombreux auteurs. Ce ne sont pas tous des isothermes typiques, ni même les inverses des isothermes typiques linéaires. D'autre part, la méthode de mesures des variations serait elle-même discutable, notamment lorsque Meyerhof, travaillant avec les bactéries nitrifiantes, mesure l'adsorption par ses effets sur le métabolisme bactérien. D'autres facteurs plus importants que l'adsorption peuvent jouer un rôle, par exemple les variations chimiques; de plus, l'adsorption peut être un stade préliminaire de la solution. A la lumière de toutes les preuves accumulées, nous ne pouvons pas croire que, dans l'action des narcotiques, les lipoïdes n'interviennent pas d'une manière essentielle. Même certains adversaires comme Traube ont été conduits à cette conviction. Lœwe, qui est partisan de l'adsorption, considère les lipoïdes comme le substratum essentiel sur lequel agissent les narcotiques; Winterstein lui-même admet que les lipoïdes peuvent jouer un certain rôle. Les expériences de Hansteen Granner confirment également l'importance prépondérante des lipoïdes, bien que cet auteur n'admette pas que les narcotiques affectent les cellules en se dissolvant dans leur enveloppe de lipoïdes...

Höber (1) est du même avis lorsqu'il écrit: « Nous aboutissons de nouveau à la théorie lipoïdique de la surface cellulaire, mais avec cette notion que les lipoïdes sont considérés non comme un solvant, mais comme un substratum pour l'adsorption. Toutefois, entre ces deux manières de voir, solution et adsorption, il n'est pas facile de décider. Cependant, il existe encore une lacune, résultant de ce que l'effet de la tension superficielle entre l'eau et le protoplasma a été moins étudié que le partage entre l'eau et les lipoïdes... »

D'autre part, la théorie de l'adsorption n'est pas nécessairement compatible avec la théorie de la perméabilité. Vraisemblablement, ni les narcotiques ni le sucre ne pénètrent les particules de charbon étudiées par Warburg au point qu'on puisse supposer que les narcotiques bloquent les pores dans ces particules et empêchent l'entrée du sucre; toutefois, le narcotique peut aussi pénétrer et expulser le sucre. Il ne semble pas que ce soit le processus que l'on envisage lorsqu'on dit qu'un narcotique adsorbé diminue la perméabilité de la cellule. N'est-il pas beaucoup plus simple de penser, notamment avec Freundlich et Rona, que le narcotique adsorbé diminue la charge superficielle nécessaire à la production de différences de potentiel et que, par suite, il y aurait, comme le propose Lillie, stabilisation? Des variations de perméabilité ne sont certainement pas nécessaires et bien que nous en possédions des preuves pour certaines substances, ces variations nécessitent le plus souvent des tensions anormales sur les cellules; d'ailleurs, même avec ces substances, les preuves ne sont pas toujours concordantes, comme on le voit nettement dans divers travaux comme ceux de Höber et Osterhout...

Henderson conclut finalement en faveur de la théorie lipoïdique, mais en admettant, comme Hans Meyer lui-même, que l'adsorption est une phase préliminaire importante de l'action des anesthésiques; toutefois il estime que la fixation progressive qui se produit ultérieurement sur les lipides et qui, à notre avis, n'intéresse plus le phénomène de la narcose, est un facteur important à cause de ses conséquences pathologiques, notamment dans les anesthésies de longue durée.

Depuis la parution de cette revue d'Henderson, divers travaux ont été publiés sur cette question, notamment sur l'importance des phénomènes de tension superficielle (2) et d'adsorption, non seulement dans l'anesthésie générale et dans le sommeil provoqué par les hypnotiques (3), mais encore, ainsi que nous l'avons exposé plus haut, à propos des théories générales, dans diverses actions pharmacodynamiques plus ou moins différentes, notamment dans le cas d'un tronc nerveux isolé, immergé dans une solution de cocaïne (Régnier et Valette) et dans le cas du cœur de grenouille soumis à l'action de divers alcools homologues (Clark). L'adsorption est donc un phénomène très général qui conditionne non seulement la fixation sur les cellules ou sur les organes, mais qui probablement conditionne les actions pharmacodynamiques exercées sur ceux-ci. Quant à la théorie lipoïdique, elle a fait également l'objet de diverses recherches; celles de Mc Collum effectuées chez le chien sous la direction d'Henderson et concernant la teneur du cerveau en chloroforme aux divers temps de l'anesthésie ont permis de constater, d'une part, que l'eau ainsi que les lipoïdes diminuent jusqu'à un certain enrichissement en chloroforme (23 milligrammes pour 10 grammes), après quoi la teneur en eau et en lipoïdes reste constante; d'autre part, qu'au moment de l'anesthésie la concentration moléculaire critique, c'est-à-dire la quantité de molécules de chloroforme par litre de lipoïdes encéphaliques, est d'environ 0,025 à 0,035 au lieu de chiffre 0,05 établi par Kurt Meyer sur la

(1) HÖBER, *in* Bethe's Handbuch d. norm. pathol. Physiol., I, 436.

(2) LAZAREFF, LAWROFF et MATWEJEFF, *Bioch. Zeits.*, 1930, CCXVII, 454.

(3) KING, HALL, ANDREWS et COLE, *Journ. Pharm. Ther.*, 1930, XL, 275. — Voy. également HIRSCHFELDER, *Ibid.*, 1929, XXXVII, 399.

souris, ce qui est en définitive plutôt une confirmation de la théorie lipoïdique et en tout cas nullement une infirmation. Sans doute les teneurs des tissus en anesthésiques ne sont-elles pas toujours proportionnelles à leurs teneurs en lipoïdes ou ne le deviennent que tardivement. Mais ce fait a été depuis longtemps observé par Nicloux, notamment en ce qui concerne les rapports des teneurs en anesthésique de la substance blanche et de la substance grise aux divers moments de l'anesthésie; aussi n'y a-t-il pas lieu de voir là une contradiction avec la théorie lipoïdique dont Mc Collum estime que ses travaux, s'ils ne la confirment pas rigoureusement, ne l'infirment nullement. On est ainsi amené à admettre les conclusions générales suivantes: 1° le substratum sur lequel se fixent les anesthésiques et les hypnotiques est le plus souvent, mais non nécessairement, lipoïdique; 2° la fixation de l'anesthésique dont dépend la suspension du fonctionnement cellulaire correspond à un phénomène d'adsorption de surface et le retour à l'intégrité peut résulter soit du passage de la substance anesthésique ainsi adsorbée dans le milieu extérieur, soit de sa pénétration intracellulaire, sauf toutefois lorsque celle-ci est suivie d'une adsorption nouvelle.

Les phénomènes d'adsorption sur un substratum superficiel surtout lipoïdique étant admis, il resterait à expliquer le mécanisme de suspension du fonctionnement cellulaire. Nous avons vu plus haut que cette suspension pourrait être la conséquence d'une sorte de stabilisation résultant elle-même de la diminution de la charge superficielle nécessaire à la production de différences de potentiel; mais on peut aussi supposer qu'elle résulte soit d'une imperméabilité d'ailleurs non générale (1) qui supprimerait les échanges cellulaires, soit plus simplement d'une modification de l'état physico-chimique du protoplasma, notamment, comme on le verra ci-après, d'une sorte de rétraction ou de coagulation réversible.

Bancroft et Richter (2), qui ont étudié surtout cet aspect de la question, se sont efforcés de répondre à l'objection maintes fois formulée que les concentrations auxquelles les anesthésiques sont efficaces sont beaucoup moindres que celles requises pour coaguler *in vitro* un colloïde cellulaire; d'après eux, la présence d'électrolytes dans les systèmes colloïdaux vivants rend possible la floculation des sols de protéines par de petites quantités d'alcool. De même, d'après ces auteurs, les phénomènes de coagulation réversibles (effets anesthésiques) et irréversibles (effet toxique) peuvent être réalisés soit *in vitro* sur des sols de protéine, soit directement sur des cellules organisées vivantes comme la levure. Nous allons voir que ces effets de coagulation ont été très étudiés.

2° **Modifications protoplasmiques produites par les anesthésiques** (Théorie de la coagulation réversible de Cl. Bernard, Binz, Ranke). — De nombreux travaux ont été entrepris dans cette voie, les uns pour appliquer la théorie de Cl. Bernard à l'anesthésie générale; les autres (3) pour approfondir le mécanisme de la déshydratation des cellules végétales par les anesthésiques qui fut mis en évidence par Raphaël Dubois, déshydratation qui peut dans certains cas protéger le protoplasma contre l'atteinte de certains poisons (4), et aussi en vue d'étendre l'étude de ces phénomènes à celle des actions produites par les anesthésiques soit sur la plasmolyse des cellules végétales (5), soit sur la transpiration réversible chez les plantes (6), soit même sur les mouvements des amibocytes (7) ou sur le gonflement du sarcoplasme du muscle (8) chez les invertébrés.

3° **Changements humoraux et cellulaires pendant l'anesthésie.** — On connaît depuis Hans Fischer les variations du taux du calcium au cours de l'anesthésie et du sommeil ainsi que dans les états d'excitation provoqués chez les animaux décérébrés ou privés de leur écorce cérébrale. Cette étude des variations du taux du calcium a été poursuivie par divers auteurs, dans les diverses narcoses provoquées par les substances anesthésiques ou hypnotiques (9). On a également apporté de nouvelles contributions à l'étude des modifications de la réserve alcaline (Barus Wilcox), dont on savait déjà qu'elle diminue sous l'influence des anesthésiques ou des hypnotiques, non seulement lorsque ceux-ci sont halogénés et par conséquent fixateurs de sodium, mais également pour ceux qui ne le sont pas.

Sous l'influence des anesthésiques, le fonctionnement de certaines glandes à sécrétion interne est diminué, notamment la thyroïde après chloroforme ou éther (10) ou encore la surrénale après chloroforme; néanmoins, dans ce dernier cas, le taux sanguin de l'adrénaline peut s'élever légèrement (11), surtout lorsqu'il y a hypotension, celle-ci entraînant l'adrénalino-sécrétion par une action réflexe ayant son point de départ dans le sinus carotidien.

II. Anesthésiques gazeux. — **1° Carbures d'hydrogène.** — Parmi les carbures non saturés, l'éthylène et l'acétylène conservent toujours leurs partisans; quant au propylène, qui avait été tout d'abord reconnu inoffensif au laboratoire, il s'est montré assez toxique dans sa préparation industrielle, si bien que son emploi ne paraît pas s'être développé. Comme le

(1) Leclerc, *C. R. Soc. Biol.*, 1929, CI, 865.

(2) Bancroft et Richter, *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1930, XVI, 573; *Journ. Physiol. Chem.*, 1931, XXXV, 215.

(3) Cornet, *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CV, 387 et 389.

(4) Lepeschkin, *Amer. Journ. of Botan.*, 1929, XVI, 207.

(5) Derry, *Protoplasma*, 1929, VIII, 1.

(6) Schmicker, *Jahr. Wiss. Bot.*, 1928, LXVIII, 771.

(7) Lison, *Protoplasma*, 1928, IV, 267.

(8) Van Herwerden, *Ibid.*, 526.

(9) Katzen et Baugen, *Arch. of Neur.*, 1930, XXIV, 525. — Callison, Lander et Underhill, *Journ. Pharm. Ther.*, 1930, XXXVIII, 385. — Martini, *Boll. Soc. ital. biol. sper.* 1930, V, 946-948. — Eisler, *Z. ges. exp. Med.*, 1939, LXVIII 529.

(10) Schwarz, *Arch. Klin. Chir.*, 1930, CLIII, 286.

(11) Schlossmann et Mügge, *Arch. f. exp. Path. Pharm.* 1929, CXLIV, 133-141.

protoxyde d'azote toujours très employé (1), ces gaz présentent l'inconvénient de ne pas donner une anesthésie profonde et de provoquer une chute progressive de la pression artérielle qui est en grande partie la conséquence de l'anoxémie.

Un nouveau carbure isomère du propylène, le *cyclopropane* (2), bouillant à 161-165°, s'est montré beaucoup plus actif que son isomère. Aux concentrations de 10 à 12 p. 100 dans l'air inhalé, il produit rapidement l'anesthésie chirurgicale. Toutefois sa purification semble difficile et son activité serait inconstante. Son coefficient de partage à la température de 35° est très élevé (64,4), alors qu'il n'est que de 13,2 pour l'éthylène et de 2 à 3 pour l'acétylène, le protoxyde d'azote et l'éther. L'anesthésie au cyclopropane n'est pas accompagnée, comme pour l'éther et le chloroforme, d'une diminution du métabolisme. Cette constatation est intéressante non seulement au point de vue de l'intérêt que peut présenter le cyclopropane, mais parce qu'elle montre que ce phénomène n'est pas lié à l'anesthésie (3).

L'étude des carbures supérieurs, linéaires ou cycliques comme le cyclopentane et ses homologues, a été effectuée par Killian pour les premiers (4) et, pour les seconds, par Lazareff (5). Ce dernier a également étudié la toxicité par inhalation sur la souris de trente-cinq carbures saturés et non saturés cycliques ou linéaires et montré que leur toxicité décroît avec leur degré de saturation et également avec la diminution de la solubilité.

2° **Dérivés halogénés.** — *a*. HALOGÉNÉS DIVERS. — Un certain nombre de ces dérivés ont été étudiés plus spécialement au point de vue de leur toxicité à l'occasion de leur emploi industriel comme solvants, notamment le dichlorure d'éthylène (6), le tétrachlorure d'éthylène ainsi que le tétrachlorure de carbone (7) et toute une série de dérivés bromés (8). Parmi les dérivés non saturés, le plus simple d'entre eux, le chlorure de vinyle CH^2CHCl, a été reconnu doué de propriétés anesthésiques (9).

b. CHLOROFORME. — L'étude du chloroforme et de sa localisation a été entreprise par Mc Collum (10), qui a confirmé les résultats de Nicloux, non seulement en ce qui concerne sa fixation qui, à une période avancée de l'anesthésie, est plus importante sur la substance blanche que sur la grise mais aussi sa présence en quantité notable dans les nerfs périphériques avec prédominance pour le nerf moteur sur le nerf sensible, et prédominance également pour le pneumogastrique par rapport au sciatique. Les teneurs des tissus et des divers organes sont en général inférieures à celles trouvées par Nicloux, mais cette différence doit être vraisemblablement attribuée à ce que les animaux étudiés par Mc Collum sont morphinisés, ceux-ci exigeant moins de chloroforme pour la réalisation de l'anesthésie ainsi que l'avait signalé Claude Bernard et que l'ont démontré expérimentalement dans quelques cas Nicloux et Yovanovitch. Mc Collum a fait une autre constatation concernant la teneur du cerveau en eau et en lipoïdes. Cette teneur diminue jusqu'à un certain enrichissement du cerveau en chloroforme (23 milligrammes pour 100); après quoi, pour des teneurs plus élevées en chloroforme (41 milligrammes p. 100), les proportions d'eau et de lipoïdes ne varient sensiblement pas.

3° **Éthers oxydes.** — Un certain nombre d'éthers oxydes mixtes ou symétriques ont été étudiés par divers auteurs au point de vue de leurs propriétés anesthésiques. Les uns sont saturés comme ceux étudiés par M. Amiot (11) et comme l'éther éthylbutyl tertiaire $C^2H^5OC^4H^9$, qui bout à 73°, et dont l'effet anesthésique se produit lentement mais est plus profond que celui de l'éther (12); les autres sont non saturés et comprennent les oxydes de vinyléthyle, de divinyle, d'allyléthyle, de diisopropényle et de diallyle. Seul l'oxyde de divinyle peut, à concentrations moléculaires égales, être comparé à l'éther. Les coefficients de partage de ces divers éthers entre l'eau et l'huile vont parallèlement avec les propriétés anesthésiques de l'éther ordinaire, à l'exception de l'oxyde de vinyléthyle qui est aberrant (13).

Parmi les isomères de ces oxydes, les oxydes d'éthylène, par leurs points de fusion et par leur grande volatilité, ont déjà fait songer à leur emploi comme anesthésiques généraux mais, comme nous l'avons fait remarquer dès 1910, ces oxydes sont assez toxiques; ils ne paraissent pas s'éliminer par les voies respiratoires, mais se transforment en glycols correspondants plus toxiques (14). L'étude du premier terme de la série, l'oxyde d'éthylène, a été entreprise récemment en vue de son emploi comme insecticide et parasiticide; la grande toxicité (15) de ce composé et du glycol correspondant (16) confirme nos vues antérieures.

(1) JAEGESSER, *Schm. Nark. An.*, 1929, II, 123.

(2) LUCAS et HENDERSON, *Can. med. Ass. Journ.*, 1929, XXI, 173; *VIII° Congrès universel des anesthésistes*, Chicago, 1929; *Anesthesia et analgesia*, janvier-février 1930.

(3) HENDERSON et LUCAS, *Arch. Int. Pharm.*, 1930, XXXVII, 154. *Can. chem. met.*, 1930, XIV, 211.

(4) H. KILLIAN, *Schmerz Narkose Anästh.*, 1930, III, 121.

(5) LAZAREFF, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CXLIX, 116.

(6) SAYES, YANT, WAITE et PATTY, *U. S. Pub. Health Reports*, 1930, XLV, 225-239.

(7) TAPERNOUX, *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CV, 654.

(8) GLASER et FRISH, *Arch. Hyg., Wien*, 1930, CI, 48-64.

(9) PATTY, YANT et WAITE, *U. S. Pub. Health Reports*, 1920, XLV, 1963-1971.

(10) MC COLLUM, *J. Pharm. exp. ther.*, 1930, XL, 305-325.

(11) AMIOT, *in* Anestesias generales, par M. TIFFENEAU (*Revista del centro Estud. Farm. Bioquim.*, Buenos-Aires, 1930, p. 503-504).

(12) M.-L. MENDENHALL et W. RIGBY, *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1930, XXXIX, p. 260.

(13) C.-D. LEAKE et MEI-YU-CHEN, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1930, XXVIII, 151.

(14) TIFFENEAU, Notice sur travaux et titres scientifiques, Paris, Maretheux, 1910, p. 15.

(15) FLURY, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CLVII, 107. — KOELSCH, LEDERER, *Zentr. gew. Umfall.*, 1930, XVII, 264. — WAITE, PATHY et YANT, *Publ. Health Rep.*, 1930, XLV, 1832.

(16) HANZLICK etc. *J. Pharm. exp. ther.*, 1931, XLI, 387.

IV. Méthodes d'anesthésie par inhalation ou par injection. — Ces diverses méthodes ont fait l'objet de revues d'ensemble ou de recherches expérimentales d'ordre théorique (1), qui concernent surtout l'anesthésie de base, réalisée par les narcotiques injectables et qu'on complète par l'anesthésie « gouvernabe », réalisée par les anesthésiques volatils. Nous les avons exposées successivement ci-après en les classant d'après les voies d'administration, à savoir d'abord les anesthésies par inhalation qui sont les plus anciennement usitées et dont l'avantage est qu'à tout moment on peut en suspendre à volonté le cours; puis les anesthésies par les voies parentérales ou rectale auxquelles nous avons accordé un plus long développement; elles concernent l'emploi soit de l'avertine (voie rectale), soit des barbituriques (voie intraveineuse).

1° **Anesthésies par inhalation.** — Les méthodes par inhalation, qui sont toujours les plus employées et qui comportent toujours l'emploi des anesthésiques volatils comme le chloroforme, l'éther et le chlorure d'éthyle, ou des anesthésiques gazeux comme le protoxyde d'azote, l'éthylène, l'acétylène, auxquels est venu se joindre le cyclopropane (Voy. plus haut), n'ont sensiblement pas été améliorées, sauf par l'emploi d'adjuvants variés consistant, tantôt en certains anesthésiques volatils comme l'hexane qu'on a associé au chloroforme pour en diminuer la toxicité (2), ou comme l'alcool qu'on peut, par exemple, mélanger au chlorure d'éthyle pour en diminuer la volatilité (3), tantôt en hypnotiques ou en sédatifs comme les bromures, qui ont été proposés dans l'anesthésie au chloroforme ou à l'éther (4), ou comme les barbituriques, dans les anesthésies au protoxyde d'azote (5). L'influence favorable de la morphine, déjà signalée par Cl. Bernard, se manifeste à la fois par la diminution des quantités d'anesthésique qui sont nécessaires (chloroforme ou éther) et de celles qui sont fixées par les tissus, notamment lorsqu'on compare les résultats numériques donnés par Nicloux (le plus souvent sans morphine) et ceux publiés par Mc Collum (chloroforme) et par Haggard (éther) qui, le plus souvent, ont été obtenus sur des animaux morphinisés. L'influence du taux de la réserve alcaline mise en évidence par nos travaux (6) pourrait sans doute être mise à profit dans la pratique, soit pour faciliter l'anesthésie en diminuant la réserve par administration d'acides, soit pour la suspendre en augmentant la réserve par l'emploi des alcalins.

L'étude de la toxicité immédiate et tardive (accidents primaires et secondaires) que présentent les anesthésiques volatils ou gazeux a fait l'objet d'un mémoire très important de Henderson (7). Parmi les accidents secondaires, les uns sont la conséquence d'une transformation chimique des anesthésiques dans l'organisme avec production de substances toxiques, comme l'ont montré de nombreux auteurs, non seulement pour ce qui concerne les dérivés halogénés (8), mais aussi pour ceux qui ne le sont pas (Fühner) ; par contre, les anesthésiques gazeux comme le protoxyde d'azote ou l'éthylène ne seraient à ce point de vue que peu ou pas toxiques (9).

D'autres accidents secondaires sont la conséquence de l'anoxémie et s'observent surtout avec les anesthésiques gazeux comme l'éthylène et le protoxyde d'azote, dont les inhalations, qui sont faites avec le gaz pur, alternent avec des inhalations d'oxygène parfois insuffisantes ; il en résulte une chute de la pression sanguine qui peut se manifester non seulement au cours des anesthésies de longue durée, pendant lesquelles elle décroît progressivement, mais aussi après que l'anesthésie est terminée, c'est-à-dire lorsque tout semble être rentré dans l'ordre (10). L'on peut dans une certaine mesure parer à ces inconvénients par inhalation simultanée de O^2 et de CO^2, ce dernier augmentant l'amplitude respiratoire ; cette méthode peut être appliquée non seulement aux anoxémies anesthésiques (Henderson et Lucas, Whitebridge), mais aussi aux anoxémies toxiques, par exemple à celles produites par CO (11).

En ce qui concerne les accidents primaires, notamment pour ceux dus au chloroforme, Garrelon et Pascalis (12) ont rappelé les inconvénients de l'adrénaline et préconisé l'atropine. Les mêmes auteurs ont montré d'autre part que l'anesthésie générale pouvait être régularisée par l'emploi de l'ésérine, notamment chez les hypovagotoniques présentant un réflexe oculo-cardiaque nul ou inversé. La syncope adrénalino-chloroformique a été étudiée par un certain nombre d'auteurs et réalisée par les diverses substances adrénalino-sécrétoires (13).

La question de l'influence des anesthésiques généraux sur le pneumogastrique a été en principe évoquée dès le moment où Nicloux, confirmé récemment par Mc Collum, a pu montrer la fixation importante d'anesthésique par le pneumogastrique. Il ne semble pas que cette fixation joue un rôle physiolo-

(1) LENDLE et TUNGER, *Klin. Woch.*, 1930, IX, 1293. — LENDLE, *Ibid.*, p. 1609. — DOMANIG, *Wien. klin. Woch.*, 1930, XLIII, 1026. — TUNGER, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1931, CLX, 74.

(2) HOLTZ, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1929, CXLII, 139.

(3) BÉRAUD, *Soc. thérap. Marseille*, juin 1930.

(4) MUSINI, *Gaz. Osped. clin.*, 1928, XLIX, n° 20.

(5) STORMONT, LAMPE et BARLOW, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1930, XXXIX, 165. — RAMSAY et LITTLE, *Surgery, Gyn., Obst.*, 1930, LI, 352.

(6) TIFFENEAU, JEANNE LÉVY et BROUN, *loc. cit.*

(7) HENDERSON, *Arch. int. pharm. ther.*, 1930, XXXVIII, 150.

(8) LUCAS, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1928, XXXIV, 223 ; *Journ. biol. Chem.*, 1928, LXXVIII, 69. — KINDLER *Arch., pharm.*, 1928, CCLXVI, 394.

(9) FILIPA, *Bull. Acc. Roma*, 1930, LVI, 50.

(10) WRIGHT et THOMPSON, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1930, XXXVIII, 43. — HENDERSON, *loc. cit.*

(11) DRINKER et SHAUGHNESSY, *Journ. ind. Hyg.*, 1929, XI, 301.

(12) GARRELON et PASCALIS, *Presse méd.*, 1930, XXXVIII, 649. — GARRELON, THUILLANT et GALLET, *C. R. Soc. biol.*, 1930, CIII, 904.

(13) TOURNADE, MALMÉJAC et MORALI, *C. R. Soc. biol.*, 1931, CVI, 532.

gique, car Beiline et Chauchard (1) ont constaté que dans l'anesthésie par le chloroforme l'excitabilité du pneumogastrique ne varie pas, alors que la chronaxie des centres est modifiée. D'après Kobacker et Rigler (2), l'éther exercerait une action dépressive sur les ganglions, si bien que ceux-ci ne seraient plus sensibles à la nicotine.

2° **Anesthésies par les voies parentérales ou rectale.** — Dans ces anesthésies qu'on réalise le plus souvent par introduction de l'anesthésique soit par la voie rectale, soit par les voies intraveineuse ou intrapéritonéale, la totalité de l'anesthésique, est administrée généralement en une seule fois, si bien que l'anesthésiste ne peut, comme dans les méthodes par inhalation, suspendre à volonté l'anesthésie. La voie rectale, déjà préconisée autrefois pour l'éther (Legueu) et dont on a précisé à nouveau (3) la technique ainsi que les indications et les contre-indications, a été surtout proposée pour l'avertine dont nous parlerons plus loin. La voie intrapéritonéale a été conseillée par quelques auteurs, notamment pour l'éther (4). Quant à la voie intraveineuse, qui a été parfois employée pour le chloral et pour le chloralose et qu'on a proposée récemment encore pour l'alcool éthylique, soit chez l'animal (5), avec ou sans morphine, soit même chez l'homme (6), où elle est discutée (7), elle a surtout été préconisée dans ces dernières années pour l'emploi des barbituriques (amytal, pernoctone). L'une et l'autre voies permettent, d'après Lendle, une anesthésie de base qu'on complète à volonté par un anesthésique volatil ou gazeux.

a. **Anesthésies par la voie rectale (avertine).** — Depuis notre Revue de 1929 qui avait été précédée d'importants articles de Mouzon (8), l'anesthésie par l'avertine a fait l'objet d'une revue très détaillée (9), dans laquelle se trouve rassemblée toute la littérature de la question ; un relevé complet du pourcentage des cas mortels montre que celui-ci varie de 0,15 à 1,58 p. 1 000, suivant le nombre des cas traités, la mortalité étant moindre lorsque ceux-ci sont plus nombreux, ce qui tient probablement à l'expérience plus grande des opérateurs. Tout récemment l'anesthésie à l'avertine a fait l'objet d'un ouvrage assez étendu par Anschütz, Specht et Tiemann (Berlin, Springer, 200 p.).

La destinée et la répartition de l'avertine dans l'organisme a été spécialement étudiée par Sebening (10). Kärber et Lendle se sont occupés de l'étude expérimentale de l'avertine (11), soit seule, soit associée à l'éther qui diminue sa toxicité, alors que la morphine ne semble pas avantageuse, car elle amoindrit l'activité de l'avertine. La toxicité de cette substance peut être diminuée par l'administration de sucres ou encore d'acide glycuronique (12).

D'après Susuki (13), l'avertine exerce une action hypertensive. Au point de vue clinique, de très nombreux travaux ont été publiés, parmi lesquels nous citerons Klimko (14), Specht (15), ainsi que Gutmann, Speidel et toute une série d'auteurs qui ont étudié son emploi dans leurs diverses spécialités (16). Quelques associations ont été envisagées notamment avec divers sels minéraux comme le chlorure de potassium, mais non le chlorure de calcium (17), ou encore avec certains anesthésiques locaux comme la novocaïne (18).

b. **Anesthésie par la voie intraveineuse avec les barbituriques.** — Il y a bientôt vingt ans déjà que Bardet a montré que les barbituriques, notamment le somnifène, alors constitué par un mélange de dial et de véronal, pouvaient être utilisés par la voie intraveineuse pour réaliser l'anesthésie générale chez l'animal, et il avait envisagé son emploi chez l'homme. C'est seulement vers 1924 que Fredet et Perliss (19) appliquèrent cette méthode à l'anesthésie générale d'abord avec l'ancien somnifène, puis avec le nouveau, dans lequel le numal remplaçait le dial, et enfin avec le numal seul, sans toutefois qu'une étude rationnelle des divers autres barbituriques connus ait été faite par ces auteurs. Il semblait cependant résulter des travaux de Carnot et Tiffeneau (20) que les dérivés barbituriques à nombre d'atomes de carbone plus élevé devaient être plus favorables, à la fois par leur action plus rapide et leur plus courte durée. C'est ainsi que deux nouveaux dérivés furent bientôt proposés pour l'anesthésie générale, l'amytal qui possède un atome de carbone de plus que le dial et le numal, puis le pernoctone qui contient également un atome de carbone de plus et qui renferme en outre un atome de brome. On a reconnu toutefois que le gardénal (luminal)

(1) Beiline et Chauchard, *C. R. Soc. biol.*, 1928, XCIX, 396.

(2) Kobacker et Rigler, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1929, XXXVII, 161-175.

(3) Meyer et Heizmann, *Progrès médical*, 1930, 638.

(4) Thur, *Wien. klin. Woch.*, 1930, 1284.

(5) Nitzescu, *Klin. Woch.*, 1930, IX, 1407. — *C. R. Soc. biol.*, 1930, LIV, 25. — Varé, *Ibid.*, CIII, 1255.

(6) Constantin, *Lancet*, 1929, CCXVI, 1247. — Charpy, *La Clinique*, 1930, XXV, 89.

(7) Kuss, Gosset, Lenormant, *Soc. de chir.*, Paris, 21 mai 1930.

(8) Mouzon, *Presse méd.*, 1927, XXXV, 1396 ; 1929 XXXVII, 68.

(9) Lundy, *Proc. Staff. meet. Mayo Clinic.*, 1929, 370-380.

(19) Sebening, *Schmerz Nark., Anäst.*, 1930, II, 403.

(11) Karber et Lendle, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1929, CXLII, p. 1 ; CXLIII, 88.

(12) Riedel, *Ibid.*, 1930, CXLVIII, 111. — Stark, *Schmerz. Narkose, Anäst.*, 1930, III, 247-61.

(13) Susuki, *Tohoku Journ. exp. med.*, 1928, XII.

(14) Klimko, *Schmerz Nark., Anäst.*, 1930, III, 89-91.

(15) Specht, *Klin. Woch.*, 1931, X, 650. BSTEH id., 639.

(16) *Amer. Journ. Surgery*, New-York, 1930, IX, 1. — Chakis, *D. med. Woch.* 1931, 57 p. 232. Waters et Muehlbergre, *Arch. Surg.*, 1930, XXI, 887.

(17) Bless, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CXLVIII, 129.

(18) White, Kreiselman, *Surgery, Gyn., Obst.*, 1930, LI, 361-4.

(19) Fredet et Perliss, *Bull. Soc. chir.*, 1924, L, 789.

(20) Carnot et Tiffeneau, *C. R. Acad. Sc.*, 1922, CLXXV, 241 ; *Paris méd.*, 1922, XII, 80.

n'était pas favorable (1) et tout récemment on semble être revenu aux homologues inférieurs, soit au nembutal (2), soit plus simplement encore à l'un ou à l'autre des deux constituants de l'ancien somnifène, le dial (3) ou le véronal (4). D'autre part, quelques auteurs ont préconisé la voie rectale ou mieux la voie intrapéritonéale (5), mais la plupart restent partisans de la voie intraveineuse.

L'étude des barbituriques surtout en vue de l'anesthésie générale, mais aussi pour leurs autres emplois comme hypnotique ou analgésique obstétrical, etc., a fait l'objet d'une revue très étendue de Lundy (6) qui comprend toute la littérature (sauf nos travaux avec Carnot et Sommaire), jusque vers le milieu de 1929 et qui tend à conclure non seulement qu'il n'y a pas de différences absolument essentielles entre les divers barbituriques, mais aussi (p. 401) que, pour l'anesthésie chirurgicale, il convient d'employer des doses modérées, car si des résultats merveilleux ont été parfois signalés, ils n'ont été obtenus qu'en recourant à des doses élevées et souvent dangereuses. Nous verrons d'ailleurs que, le plus souvent, les anesthésies barbituriques sont insuffisantes et qu'il faut les compléter par l'éther ou le chloroforme. Il semble à cet égard que deux tendances se sont manifestées. Pour les uns, les barbituriques devraient être envisagés comme des adjuvants de l'anesthésie générale par inhalation, ainsi que l'avaient déjà proposé dès 1907 divers auteurs (Brunire, Pokotilo, Stossmann) et comme de nombreux autres l'ont récemment préconisé pour le numal (7), le pernoctone (8) et le somnifène (9) ou pour les diverses médications préanesthésiques (10). Pour les autres l'anesthésie intraveineuse par les barbituriques (il en est de même pour l'anesthésie rectale par l'avertine) doit être considérée comme une *anesthésie de base*, qui à tous moments doit être complétée, en recourant aux anesthésiques volatils ou gazeux, ceux-ci donnant à l'anesthésiste la possibilité de gouverner l'anesthésie (Steuerbarkeit) au gré des besoins (11). Nous n'envisagerons ci-après que les trois barbituriques les plus étudiés à cet égard : le somnifène, l'amytal et le pernoctone.

(1) WEISS (S.), *Am. Journ. med. sc.*, 1929, CLXXVIII, 390.
(2) LUNDY, *Current res. anest.*, 1930, IX, 210.
(3) FULTON, LIDDELL et MC K. RIOCH, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1930, XL, 423.
(4) PEARCY et WEAVER, *Journ. lab. clin. med.*, 1927, XII, 1071. — JOHNSON, 1929, XIV, 683.
(5) JOHNSON, *loc. cit.* — MC GUIRE, *Z. ges. exp. Med.*, 1930, LXXI, 543.
(6) LUNDY et OSTERBERG, *Proc. staff. meet. Mayo Clin.*, 1929, IV, 386-416. Voy. également ZERFAS, *Br. med. Journ.*, 1930, II, 897.
(7) CAPALDI, *Schmerz Nark. An.*, 1929, II, 83.
(8) BUMM, *Klin. Woch.*, 1927, VI, 725. — EDERLIN, *Münch. med. Woch.*
(9) EDELMANN et WELKER, *Med. Klin.*, 1928, XXIV, 1, 422. — MC KESSON et MC CARTHY, *Brit. med. Journ.*, 1920, II, 902.
(10) LEAKE (C. D.), *North-west Medicine*, 1930, XXIX, 561.
(11) LENDLE, *loc. cit.*

Anesthésies au somnifène. — Préconisées dès 1924 par Fredet soit avec le mélange numal-véronal, soit avec le numal seul, les anesthésies intraveineuses ont été pratiquées avec succès par un grand nombre de chirurgiens, Duttmann, Keller, Patry, Pétry, Rabau, Wodon et Poulain. Toutefois, récemment, Mc Guire (*loc. cit.*) a signalé l'action coagulante des solutions de somnifène avec formation de thromboses intracardiaques qui peuvent être la cause des accidents graves parfois observés en clinique ; il recommande l'injection intrapéritonéale.

Anesthésies à l'amytal (amyléthylbarbiturique). — Après que Page (12), soit seul, soit avec Coryllos, puis Mc Iver, ainsi que Mulinos (13) eurent montré que l'amytal, dont on connaissait déjà les propriétés hypnotiques (14), constitue, par voie intraveineuse, un anesthésique général très suffisant chez l'animal et ne troublant pas la glycorégulation, Zerfas et Mc Collum (15) ont appliqué cette méthode chez l'homme ; la dose usuelle est de 20 à 25 milligrammes par kilogramme d'amytal sodique pour obtenir une anesthésie mixte et seulement de 10 à 15 milligrammes pour une anesthésie légère ou encore pour une anesthésie mixte avec l'éther ou le protoxyde d'azote. De nombreux autres cliniciens, surtout américains, ont appliqué cette méthode : Baker, Dixon, Gabe et Mayo (16), puis Kim (17), Fitch, Mason et Baker (18), Graham, Sese, Ranson (19).

Des études pharmacodynamiques plus approfondies ont été effectuées par divers auteurs, non seulement sur le chat, mais sur divers autres animaux de laboratoire et même sur le poisson par voie intrapéritonéale (20). Sur les mammifères, par les voies parentérales, il y a diminution de l'excitabilité du vague et, comme avec tous les barbituriques, chute de la pression sanguine (21).

Anesthésies au pernoctone (bromopropényl sec. butylbarbiturique). — L'emploi de ce barbiturique a parfois été envisagé comme hypnotique ou sédatif dans l'insomnie banale ou en psychiatrie (Mekner, Rosinger), mais c'est surtout comme anesthésique, soit dans l'anesthésie chirurgicale où son emploi a été proposé dès 1927 par Bumm, soit même en obstétrique que les cliniciens l'ont expérimenté

(12) PAGE, *Journ. lab. clin. med.*, 1923, IX, 194. — PAGE et CORYLLOS, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1926, XXVII, 189.
(13) MC IVER, *Am. Journ. physiol.*, 1926, LXXVI, 92. — MULINOS, *Ibid.*, 1928, XXXIV, 425.
(14) CARNOT et TIFFENEAU, *Paris méd.*, 1922.
(15) ZERFAS, MC COLLUM, etc. *Proc. Soc. exp. biol. med.*, 1929, XXVI, 399. — *Journ. ind. med. Assoc.*, 1929, XXII, 47. — *Brit. med. Journ.*, 1930, II, 897.
(16) *In* Revue de LUNDY et OSTERBERG, *loc. cit.*
(17) KIM, *Med. Herald*, 1929, XLVIII, 259.
(18) MASON et BAKER, *Surg. Obst.*, 1930, L, 828.
(19) *Am. Journ. Surgery*, 1930, IX, 1er juillet.
(20) KEYS et WELLS, *Journ. exp. pharm. ther.*, 1930, XL, 116.
(21) LEIB et MULINOS, *Proc. Soc. exp. biol. med.*, 1929, XXVI, 709. — GARRY, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1930, XXXIX, 129.

surtout en Allemagne, alors que l'amytal l'a été aux Etats-Unis. La plupart des chirurgiens qui sont favorables à l'emploi du pernoctone ont constaté qu'il faut le considérer comme un anesthésique de base devant être complété par l'inhalation d'éther ou de chloroforme : Bosse, Estel, Lessing, Plenk (1), Lendle (2) ; certains autres, comme Killian et Haberer (3) ne sont pas partisans de ce mode d'anesthésie, dont ce dernier estime que la profondeur en est très irrégulière. De même, en obstétrique, tandis que certains accoucheurs, les uns avec le pernoctone seul (Kienlin, Rupp, Vogt), les autres en l'associant à l'éther (Hartung, Wiclock), ou à la scopolamine ou au chlorure d'éthyle (Gauss), sont partisans de ce mode d'analgésie, quelques autres (Kobes, Mutz, Schrœder) en proposent le rejet, car il y aurait diminution des contractions utérines et parfois cyanose de l'enfant.

V. — Hypnotiques.

I. **Mécanisme du sommeil et mode d'action des hypnotiques.** — Cette question a fait l'objet d'une revue récente de Pick (4) dont nous donnons ci-après quelques extraits. Pour tous les auteurs qui se sont récemment occupés de la question (E. Trömner, Economo, Hess), l'état de sommeil et l'endormissement lui-même constituent un processus actif susceptible d'être provoqué par des excitations spécifiques, ainsi que l'a si brillamment démontré Hess (5) par ses expériences d'excitation électrique dans des régions assez étendues de la portion basilaire (centres du sommeil). Il y aurait non seulement blocage partiel de la conductibilité pour les excitations afférentes (corticales) avec suppression partielle de la conscience (sommeil cérébral d'Economo), mais encore modification du fonctionnement des autres centres végétatifs et du système de la vie organique (sommeil somatique d'Econom[illegible]).

Aucun des hypnotiques connus n'est susceptible d'agir électivement sur les centres du sommeil ; mais tous agissent en protégeant ces centres, soit vis-à-vis des excitations éveilleuses de la corticalité (hypnotiques corticaux), soit vis-à-vis des centres de la vie végétative (hypnotiques basilaires). Ces derniers (6) sont plus toxiques, puisque par leur affinité élective pour la région basilaire prouvée par leur localisation (Keeser), ils atteignent facilement les centres indispensables à la vie. La seule suppression des excitations venant des centres végétatifs que produisent ces hypnotiques basilaires suffit pour augmenter fortement le tonus des centres de sommeil.

Parmi les divers hypnotiques, le plus actif sera celui qui pourra interrompre la majeure partie des voies de conduction des excitations se dirigeant vers le mésodiencéphale. A ce point de vue, Pick signale l'importance des régulateurs hormonaux et avant tout du lobe antérieur de l'hypophyse et de la glande thyroïde. On sait, depuis Glaubach et Pick, que la thyroxine, surtout après une administration prolongée, agit comme excitant éveilleur, raccourcit la durée du sommeil artificiel, relève l'abaissement profond de la température due aux hypnotiques et peut même supprimer le sommeil de l'hibernation...

Tous ces faits montrent combien est complexe la question des hypnotiques et comment la thérapeutique peut mettre à profit les nombreuses données expérimentales pour recourir, soit à des médicamentations spéciales, soit à des associations médicamenteuses appropriées.

Girndt (7), qui a décrit une nouvelle méthode d'évaluation du pouvoir hypnotique consistant dans l'étude des mouvements réactionnels et notamment du redressement de l'animal (souris), constate, conformément aux conclusions de Pick, que l'association des hypnotiques corticaux entre eux, comme celle des hypnotiques basilaires entre eux, ne renforce les effets que d'une manière additive. La picrotoxine, dont on a proposé l'emploi pour apprécier la valeur d'un hypnotique, peut être utilisée comme antidote (8).

Toutefois les théories de Pick ne sont pas admises par tous les auteurs, notamment par Essen (9) qui constate que l'action des hypnotiques corticaux tels que l'uréthane, l'alcool, le chlorure de magnésium, est précisément renforcée chez la grenouille par ablation de l'écorce (lorsqu'il s'agit d'une narcose légère), alors que la narcose par le véronal, qui devrait être renforcée chez un tel animal puisqu'il s'agit d'un hypnotique basilaire, n'est nullement améliorée.

Les rapports entre le coefficient de partage huile et eau et le pouvoir hypnotique vont parfois de pair avec le nombre des liaisons éthyléniques, notamment dans le cas du dial et du véronal (Velluz) ; il n'en est pas de même dans la série du bromural (10).

L'étude de la pénétration et de l'élimination des hypnotiques a été entreprise par divers auteurs. Pinkhoff (11) notamment a déterminé la vitesse d'éli-

(1) Voy. LUNDY et OSTERBERG, *loc. cit.*

(2) LENDLE et TUNGER, *Klin. Woch.*, 1930, IX, 1923. — LENDLE, *Ibid.*, 1930, IX, 1609.

(3) HABERER, *D. Zeitschr. Chir.*, 1928, CCVIII, 89, 989.

(4) PICK, *Fortschritte der Therapie*, 1930, VI, 161. Voy. également MOLITOR et PICK, Sur la pharmacologie des hypnotiques *in* Der Schlaf, Munich, Lehmann, 1929. — PETTE, *Klin. Woch.*, 1930, IX, 2329. — HESS, Conférence devant la Société de biologie (22 juin 1931). — LHERMITTE, Le sommeil, Armand Colin, 1930, Paris.

(5) HESS, *Arch. f. Psych.*, 1928, LXXXVI, 287. — *Congrès de physiol.*, Boston, 1929. — MARINESCO, SAGER et KREINDL, *Z. Neurol.*, 1929, CXIX, 277.

(6) D'après une communication privée, PICK estime que l'expression hypnotiques basilaires (*Hirnstamm hypnotica*) peut être correctement opposée à celle d'hypnotiques corticaux.

(7) GIRNDT, *Schmerz Nark. Anäst.*, 1930, III, 81.

(8) MALONEY, FITCH et TATUM, *Journ. pharm. exp. Ther.* 1931, XLI, 465.

(9) ESSEN, *Arch. exp. path. Pharm.*, 1931, CLIX, 387.

(10) MALABDRUCCO, *Bioch. Ter. Sper.*, 1930, XVII, 287.

(11) PINKHOFF, *Arch. néerl. physiol.*, 1930, XV, 475 ; *Ned. Tijd. Gen.*, 1930, LXXIV, 2991.

mination de quelques-uns. Nous-même (1) nous avons pu, par l'étude chez l'épinoche des temps d'endormissement et des temps de réveil, établir le mécanisme probable de l'action favorisante des acides sur la production de la narcose par les hypnotiques.

Frey (2) a montré que non seulement les centres nerveux, mais aussi les terminaisons périphériques, notamment celles de l'intestin de cobaye, peuvent être déprimées par les hypnotiques ; les barbituriques sont à cet égard parmi les moins efficaces ; leur action est renforcée par les acides et diminuée par les alcalis.

II. **Nouveaux hypnotiques et travaux récents dans les diverses séries.** — 1° **Alcools acycliques.** — A l'exception de l'alcool tribromométhylique ou avertine, dont l'emploi semble se répandre de plus en plus pour l'anesthésie générale et dont nous avons parlé plus haut, aucun nouvel alcool n'a été introduit en thérapeutique. Cependant, l'étude des divers alcools acycliques homologues ou isomères a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux qui sont exposés ci-après. L'alcool éthylique lui-même a donné lieu à de nombreuses recherches, non seulement en ce qui concerne son dosage, mais aussi sa répartition dans l'organisme, suivant les diverses conditions de pénétration ou d'intoxication.

a. ALCOOLS ACYCLIQUES HOMOLOGUES. — On a étudié, non seulement les effets dépresseurs des alcools homologues sur divers appareils, mais aussi leur action stimulante et également leurs effets dissolvants, notamment sur les lipides du globule rouge avec production d'hémolyse. L'action dépressive des alcools sur le système neuro-musculaire du gastrocnémien du crapaud et de la grenouille a montré à Saviano (3) que les effets sont d'autant plus marqués que le poids moléculaire est plus élevé.

Sauf pour l'alcool isoamylique, l'excitabilité du nerf et du muscle est affectée simultanément pour tous les alcools ; leur action va en croissant avec le poids moléculaire, mais le maximum est atteint plus rapidement pour le muscle que pour le nerf ; de même la limite de réversibilité étudiée par Laporta (4) et qui décroît à mesure que croissent les taux d'activité, va en diminuant avec le poids moléculaire.

Clark (5), étudiant une série très étendue d'alcools acycliques normaux allant jusqu'en C^{20}, a examiné leurs effets dépresseurs sur le ventricule isolé de grenouille, de manière à réaliser une diminution d'amplitude constante qui soit d'environ 50 p. 100. Il a constaté que l'activité de ces alcools croît régulièrement jusqu'au terme en C^{12}, et la raison de cette progression géométrique est d'environ 3. Pour les termes supérieurs, l'action va en décroissant : l'alcool en C^{14} est nettement moins actif. Pour les alcools inférieurs, il existe un parallélisme très net entre l'intensité des effets et leur action dépressive, d'une part, et leur pouvoir d'abaissement de la tension superficielle, d'autre part ; cette relation n'existe plus dans le cas des alcools supérieurs, ou encore dans le cas des autres hypnotiques envisagés (uréthane, chloral). Clark a étudié également, comme nous l'avons rappelé plus haut, la fixation quantitative de ces alcools par le muscle cardiaque sur la surface duquel ils s'étalent en couche monomoléculaire.

L'action des alcools sur les épithéliums vibratils peut être, suivant la dose, tantôt dépressive (6), tantôt stimulante, tout au moins pour les faibles concentrations; dans ce dernier cas, les quatre premiers termes de la série des alcools saturés linéaires se sont montrés exercer une action qui croît avec le nombre d'atomes de carbone en suivant une progression géométrique (7) dont la raison est toujours 3.

Ces résultats confirment, d'après les auteurs, la règle de Traube qu'ils estiment cependant devoir être expliquée d'après le principe de la réaction superficielle spontanée de Langmuir.

Dans l'hémolyse du globule rouge par les mêmes quatre premiers alcools, Anselmino (8) a pu constater que l'hémolyse est proportionnelle à la concentration des narcotiques et, d'autre part, qu'elle augmente avec le nombre d'atomes de carbone. Notons également que, d'après Beutner (9), le pouvoir fixateur du sérum pour les alcaloïdes est inhibé par les divers alcools homologues proportionnellement à leur poids moléculaire.

L'étude de l'action des alcools acycliques homologues effectuée sur la croissance des plantes conduit à des conclusions qui ne sont pas parfaitement identiques. L'action toxique ne paraît pas croître très régulièrement avec le nombre d'atomes de carbone. On constate d'autre part que les alcools normaux ne sont pas plus toxiques que les alcools ramifiés (10).

b. ALCOOLS ISOMÈRES. — Schrœder et Macht ont étudié vingt-trois alcools isomères en C^8, sur divers animaux, poissons, têtards, chats et rats, ainsi que sur divers organes (muscles lisses), voire même sur la croissance des semences de lupin (11). Parmi les vingt-trois alcools ainsi étudiés, vingt sont des octanols dont sept primaires et treize secondaires ; les autres sont des méthylheptanols dont quatre secondaires et trois tertiaires. Bien que les formules données par les auteurs (11) soient figurées dans l'espace, ceux des alcools étudiés qui présentent un carbone asy-

(1) TIFFENEAU, JEANNE LÉVY et BROUN, *Paris méd.*, 1930, p. 583 ; *Bull. Soc. thérap.*, 7 juin 1930.
(2) FREY (F.), *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1931, CLIX, p. 163.
(3) SAVIANO, *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1929, IV, 1043.
(4) LAPORTA, *Ibid.*, 1929, IV, 1143.
(5) CLARK, *Arch. int. pharm. ther.*, 1930, XXXVIII, 101.
(6) NOMURA, *Proc. Soc. exp. biol. med.*, 1928, XXV, 252.
(7) COLE et ALLISON, *Journ. Gen. physiol.*, 1930, XIV, 71.
(8) ANSELMINO et HŒNING, *Pflüg. Arch. Physiol.*, 1930, CCV, 25. Voy. également EISLER et FRIZA, *Z. ges. exp. Med.*, 1930, 625.
(9) BEUTNER et HYDEN, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1929, XXXV, 25.
(10) EISEMGER, *Plant. Physiology*, 1930, V, 131.
(11) SCHRODER et MACHT, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CLVIII, 53.

métrique ne sont que des racémiques (n°s 2 à 9, 20, 21 et 23) ; ceux possédant deux carbones asymétriques (n°s 10 à 19) sont constitués, soit par un mélange des deux diastéréo-isomères prévus par la théorie, soit par un seul de ces isomères. D'après les résultats fournis par l'étude des temps de réponse pour des excitations produites sur la patte de grenouille décapitée (HCl à 1 p. 100), après que celle-ci a été plongée dans le soluté de chaque alcool, on peut conclure que les alcools primaires ont un pouvoir narcotique plus marqué ; les alcools tertiaires ne sont anesthésiques qu'à des concentrations plus fortes et l'anesthésie produite est moins durable. Par l'association de certains alcools, notamment n°s 1 et 13, le pouvoir anesthésique est renforcé (potentialisation).

c. ALCOOL ÉTHYLIQUE. — Les méthodes de dosage de l'alcool éthylique, dont l'intérêt est si considérable, non seulement au point de vue de la médecine légale, mais aussi pour ce qui concerne la question théorique de la destinée dans l'organisme, ont donné lieu à un nombre important de travaux (1). Toutefois ces méthodes peuvent dans certains cas se montrer insuffisantes, si bien qu'on leur a substitué des microméthodes dont la sensibilité est au moins égale. Widmark (2) en a publié une qui permet de doser 0^{mg},5 avec une erreur de 5 p. 100. Il convient toutefois de remarquer que, notamment pour le dosage dans l'urine, la présence dans celle-ci d'une substance réductrice volatile est suceptible de fausser les résultats. Nicloux, après avoir rappelé les bases de sa microméthode dont il donne la bibliographie et dont il précise l'intérêt et les applications (3), a également publié une microméthode (4), fondée sur des principes analogues et qui permet de doser jusqu'à 0^{mg},5 et même 0^{mg},1 avec une erreur relative de 1 p. 100 dans le premier cas et de 5 p. 100 dans le second.

Widmark (5) a pu établir la durée de résorption de l'alcool par la voie buccale et la fixer entre cinquante et quatre-vingt minutes. Il a montré que la quantité totale contenue dans l'organisme, pour une certaine concentration dans le sang, est proportionnelle au poids de l'individu et à un certain facteur individuel qui est en moyenne de 0,68 chez l'homme et de 0,55 chez la femme. Il a étudié dans les mêmes conditions la disparition de l'alcool. En ce qui concerne l'élimination urinaire, il constate, d'après le taux éliminé, qu'il n'y a pas sécrétion et que l'alcool passe du sang dans l'urine par osmose, comme l'avait déjà soutenu Overton, puis Widmark lui-même en 1914 et Chabanier en 1916.

La teneur du sang en alcool dans différentes conditions ainsi que son élimination par la voie respiratoire ont fait l'objet de divers travaux (6). Une étude de la résorption par le tube digestif a été effectuée par Cori (7). Un long travail entrepris par Simonin (8) sur l'étude expérimentale de l'alcoolisme aigu a permis d'établir la teneur du sang et de ses constituants (plasma et globules) en alcool, suivant les diverses conditions d'ingestion et de concentration. Dans un deuxième mémoire, le même auteur a pu déterminer le coefficient d'imbibition alcoolique mortelle pour le cobaye.

Le chiffre de toxicité pour l'homme normal correspondrait à une teneur du sang de 9 centimètres cubes d'alcool absolu p. 1 000. D'après les observations recueillies dans la littérature et en calculant approximativement la teneur du sang en alcool d'après la loi de Gréhant et Nicloux, Simonin parvient à conclure que le quotient du volume d'alcool absolu ingéré (en centimètres cubes) par le poids du corps (en kilogrammes) indique le degré d'imprégnation du sujet, c'est-à-dire la valeur du coefficient d'imbibition alcoolique.

Au point de vue physiologique, diverses études ont été entreprises en ce qui concerne l'action vasculaire de l'alcool qui, aussi bien sur le rein que sur la patte perfusée du chien, provoque à des concentrations d'environ 1 à 2 p. 1 000 (9) de la vasoconstriction, alors que les mêmes concentrations sont sans effet sur les vaisseaux hépatiques. Par contre, les alcools amylique et isoamylique dilatent les vaisseaux hépatiques (10).

M. et Mme Lapicque ont constaté il y a quelques années que les chronaxies des muscles antagonistes, qui, d'après Bourguignon, sont généralement dans le rapport de 1 à 2, sont modifiées dans l'anesthésie, notamment avec l'éther, et il y a tendance à égalisation puis à inversion. Les mêmes effets ont été observés avec l'alcool (11).

Chauchard et Kajivara ont examiné ce que devient dans les mêmes conditions l'excitabilité des neurones moteurs corticaux et plus spécialement ceux dont l'excitation provoque une réponse des antagonistes. Ils ont constaté que l'alcool agit sur les neurones corticaux dans le même sens que le chloroforme, en augmentant la chronaxie et produisant dans la zone motrice des antagonistes des perturbations permettant d'expliquer les troubles de la coordination dans l'ivresse. L'emploi de la strychnine à hautes doses comme antagoniste de l'alcool, notamment dans le traitement du délire alcoolique, a été

(1) KRIDELKA, BOHET, *Journ. pharm. belge*, 1930, XI, 463. — NICLOUX, *Ibid.*, 1930, XII, 507. — RENAUX, *Ibid.*, XII, 639.

(2) WIDMARK, *Bioch. Zeits.*, 1930, CCXVIII, 465.

(3) NICLOUX, *C. R. Soc. biol.*, 1931, CVII, 68.

(4) NICLOUX, *Ibid.*, 1931, CVII, 71.

(5) WIDMARK, Les lois cardinales d'absorption et du métabolisme de l'alcool éthylique dans l'organisme humain. Lund, 1930, Glee rup. Leipzig. Harrassowits.

(6) LILJESTRAND et LINDE, *Skand. Arch. physiol.*, 1930, LX, 273-98. — TUOVINEN, *Ibid.*, 1930, LX, 1-134.

(7) CORI, *Journ. biol. Chem.*, 1930, LXXXVII, 19-25.

(8) SIMONIN, *Journ. physiol. path. gén.*, 1930, XXXVIII, 596.

(9) C'est-à-dire à des concentrations thérapeutiques : BUDELMANN, *Arch. exp. Pharm. Path.*, 1930, CXXXI, 65.

(10) SSINJERTROF, *Journ. exp. biol. med.*, 1927, CXLII, 53.

(11) LAPICQUE et KAJIVARA, *C. R. Soc. biol.*, 1930, CV, 632.

préconisé par Pagniez et Chaton (1) à des doses pouvant atteindre 5 à 10 milligrammes.

2° **Amides**. — Les nouveaux hypnotiques de ce groupe signalés par nous en 1929, l'un bromé, le néodorme (2) ou bromo-éthylisopropylacétamide, l'autre non bromé, le novonal (3) ou diéthylallylacétamide, ont fait l'objet de divers travaux pharmacologiques et cliniques qui ont confirmé leurs propriétés hypnotiques légères et sédatives, lesquelles sont pour le novonal un peu supérieures au véronal (4). Un homologue du neuronal, l'éthyl 3 bromo 2 butyramide (F. 79-80°) a été breveté par Knoll (5), mais son activité hypnotique par rapport à celle du neuronal n'a pas été signalée.

L'étude de l'action narcotique comparée sur le poisson de deux amides diastéréo-isomères, les α-bromo-isovalérylés de la l. asparagine

$(CH^3)^2CH.CHBR\ CO.NH.CH\ (CO^2H).\ CH^2.CO.NH^2$

a montré que l'un des isomères est beaucoup plus actif et que cette action plus grande concorde avec son coefficient de partage entre l'huile et l'eau qui est plus élevé (6).

3° **Uréides**. — Le sédormide ou allylisopropylacétylurée, déjà signalé par nous en 1929, a été étudié au point de vue clinique par le professeur Pouchet (7). Un nouvel hypnotique appartenant à cette série a été préconisé sous le nom de Dormen ou diallylacétylisovalérylurée (8). Enfin l'uréide correspondant à l'amide décrite ci-dessus, l'éthyl 3.bromo 2.butyrylurée (F. 139°) a été brevetée par Knoll (5).

4° **Dérivés barbituriques disubstitués**. — *a*. DÉRIVÉS SATURÉS. — Toute une série de dérivés disubstitués saturés ont été préparés et étudiés par Volwiler (9) ; l'un des deux radicaux substituants est linéaire (éthyle), l'autre est ramifié.

Les plus actifs sont les deux éthyl *sec*. amylbarbituriques, à savoir l'éthyl 1 méthylbutyl et l'éthyl 2.méthylbutyl. Ce dernier a été introduit en thérapeutique aux États-Unis sous le nom de Nembutal (Abbot) et semble se comporter comme un hypnotique puissant mais de courte durée (10) et paraît par conséquent devoir être réservé à l'anesthésie générale par la voie intraveineuse (Voy. plus haut). Un dérivé barbiturique isomère des précédents, l'acide *n*.propylisobutylbarbiturique quoique déjà décrit par Sommaire a été breveté par la firme Sandoz (11). Un autre éthylisoamylbarbiturique étudié par Hjort et Dox (12) s'est montré par injection intrapéritonéale chez la souris presque aussi actif que l'amytal (éthylisoamyl), tandis que les trois autres dérivés étudiés par les mêmes auteurs (éthyltétrahydrofuryl, diamyl et dibenzyl), non seulement sont beaucoup moins actifs, mais encore produisent des convulsions et des paraplégies.

On a étudié une autre série (13) de dérivés disubstitués saturés dans lesquels l'un des substituants étant un éthyle, l'autre est un alcoyloxyméthyle $ROCH^3$ dans lequel le radical R est variable (méthyle, éthyle, propyle, butyle, isobutyle, benzyle). Seuls le premier et les deux derniers de ces composés sont hypnotiques pour la souris ; encore y a-t-il avec ces derniers production de paralysie des membres postérieurs ; quant au pouvoir hypnotique du premier, il est voisin de celui du véronal.

Hjort et Dox, dans le mémoire cité plus haut, ont préparé en outre un certain nombre d'acides barbituriques trisubstitués résultant de la substitution d'un radical cyclique sur un des atomes d'azote du véronal. Dans les six composés ainsi étudiés ce radical cyclique est : phényle, *p*.tolyle, anisyle, phényléthyle, *p*.chlorophényle et *p*.bromophényle ; enfin, dans quatre autres composés également étudiés, le radical cyclique est un phényle, mais les deux radicaux acycliques sont l'un un éthyle, l'autre un propyle, un butyle (comme dans le sonéryl), un isobutyle ou encore un isoamyle ; le plus actif au point de vue hypnotique est le phénylsonéryl ou phénylbutyléthylbarbiturique. Bousquet et R. Adams (14) ont étudié quelques dérivés du gardénal (luminal) résultant de diverses mono-substitutions (NH^2, CH^3CO. NH, Cl) sur le noyau phényle ; seul le chlorophényléthylarbiturique est hypnotique ; son activité est identique à celle du gardénal, mais il est plus toxique.

b. DÉRIVÉS NON SATURÉS. — La série cyclo-penténylique dont nous avions exposé, en 1928, qu'un de ses termes, le cyclopenténylisopropylbarbiturique n'est pas supérieur au dérivé allylisopropyl correspondant (numal ou somnifène), a été l'objet d'une étude systématique ; les dérivés éthylé, allylé, phénylé et même cyclopenténylé de l'acide monocyclopenténylbarbiturique ont été préparés (15), mais l'activité de ces composés n'a pas été signalée.

Les acides amylallylarbituriques isomères provenant de la substitution des divers radicaux amyles isomères ont été étudiés par Shönle (16), ainsi que les

(1) PAGNIEZ et CHATON, *Presse méd.*, 1931, 297.

(2) BICHLER, HILDEBRANDT et LEUBE, *D. med. Woch.*, 1929, p. 55. — FREUND, *Ibid.*, p. 57. — KACZANDER, *Ibid.*, p. 58. — LORENZ, *Med. Klin*, 1929, XXV, 522. — HILSNIKOWSKI, *Ibid.*, p. 877.

(3) MARX, *Chem. Zentr.*, 1929, II, 1426.

(4) GIRNDT, *Schmerz*, etc., 1930, III, 81.

(5) KNOLL, HILDEBRANDT et LEUBE, *Brevet all.* 506.279.

(6) BERLINGOZZI et FURIA, *Annali chim. appl.*, 1919, XIX, 406.

(7) POUCHET, *Prat. méd. fr.*, 1930, XI, 63.

(8) ZUELZER, *Med. Klin.*, 1930, XXVI, 20.

(9) VOLWILER et TABERN, *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1930, LII, 1676.

(10) MALONEY, FITCH et TATUM, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1930, XLI, 415.

(11) *Brevet suisse* 132.149. — SOMMAIRE, *Bul. Soc. chim.*, 1923, XXXIII, 192.

(12) HJORT et DOX, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1929, XXXV, 155.

(13) UNDERHILL et JOHNSON, *Ibid.* 1929, XXXV, 441.

(14) BOUSQUET et R. ADAMS, *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1930, LII, 224.

(15) Compagnie de Béthune, *Brevet français* 684,111. — *Chem. Abst.*, 1930, XXIV, 5308.

(16) SHONLE, A. KELTCH et SWANSON, *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1930, LII, 2440.

amyléthylbarbituriques correspondants déjà envisagés ci-dessus.

VI. — Anesthésiques locaux.

Depuis notre dernière revue sur ce sujet (1), l'étude des anesthésiques locaux a donné lieu à un nombre considérable de travaux qui ont abouti, d'une part, à l'introduction en thérapeutique de quelques nouveaux médicaments qui seront étudiés plus loin (Larocaïne, Panthésine, Pantocaïne, Percaïne) ; d'autre part, à la découverte de nouvelles séries de substances chimiques douées du pouvoir anesthésique et constituées, soit par des esters d'amino-alcools dans lesquels l'acide estérifiant n'est plus l'acide benzoïque ou ses succédanés, comme dans la cocaïne ou la novocaïne, mais le plus simple des acides, l'acide carbonique (esters carboniques mixtes et amino-carbonates ou uréthanes), soit par des dérivés aminés quelconques ne contenant pas la fonction ester. L'étude physiologique de quelques-uns d'entre eux a parfois été sommaire ; aussi les conclusions ne sont-elles pas toujours définitives. Quant aux problèmes théoriques concernant ce domaine, leur étude n'a pas été délaissée ; la plupart ont trait au mode d'action sur la cellule nerveuse ; nous les examinerons en dernier lieu.

I. Méthodes de détermination du pouvoir anesthésique. — Dans sa thèse de doctorat en médecine, J. Régnier (2) a décrit quatre méthodes permettant d'apprécier l'activité des anesthésiques locaux. L'une, qui concerne l'anesthésie de la cornée, est basée sur le déclenchement du réflexe oculo-palpébral produit par des excitations rythmées ; la valeur de cette technique a été contrôlée par un certain nombre d'auteurs et en particulier par L. Salazar (3) ; mais d'autres modes opératoires ont été également utilisés ou quelque peu modifiés (4).

Les trois autres méthodes ont pour but de mesurer l'action anesthésique produite sur les fibres nerveuses. Deux d'entre elles, mises au point avec la collaboration de H. Cardot, s'appliquent aux fibres motrices et aux fibres sensitives du nerf sciatique de la grenouille (5). La troisième, étudiée avec G. Valette, s'applique aux fibres sensitives du nerf lingual du chien. Comme les deux autres, cette méthode s'appuie sur les travaux de L. Lapicque et permet de suivre la marche de l'anesthésie en mesurant les variations concomitantes des deux paramètres de l'excitabilité : la rhéobase et la chronaxie. Ces méthodes ont été appliquées à l'étude comparative de divers anesthésiques locaux et ont conduit aux conclusions générales suivantes :

a. Tandis que l'ordre d'activité est sensiblement le même pour les deux sortes de fibres sensitives étudiées, il n'en est plus de même lorsqu'on compare entre eux les résultats obtenus sur la cornée, sur le nerf moteur et sur le nerf sensitif. La distinction habituelle entre anesthésiques de surface et anesthésiques de conduction est donc insuffisante ; il importe de préciser s'il s'agit d'une conduction centripète ou centrifuge.

b. Les courbes exprimant, pour la cocaïne, l'action produite sur les trois sortes de fibres nerveuses considérées en fonction de la concentration des solutions employées, ont la même forme parabolique et ne se distinguent que par leur étalement. Bien qu'il s'agisse de trois cas physiologiquement différents, le phénomène observé est de même nature et son évolution fait songer à un phénomène d'adsorption.

c. Si l'on compare l'action produite par les diverses substances étudiées sur les fibres motrices et sur les fibres sensitives du sciatique de la grenouille, on constate un certain avantage en faveur des fibres sensitives, mais celui-ci est extrêmement variable, non seulement pour des substances de formules complètement différentes, mais aussi pour des corps ne différant que par une isomérie stéréochimique (cocaïne et pseudo-cocaïne) ou optique (stovaïne droite et stovaïne gauche). Il semble possible d'en conclure que les fibres nerveuses sensitives et motrices d'un même nerf n'ont pas la même constitution physico-chimique.

d. D'autre part, l'on constate que pour chacune des diverses substances étudiées, l'action anesthésique est toujours plus marquée sur les fibres sensitives du sciatique de la grenouille que sur les fibres du lingual du chien. Il est donc probable que les deux sortes de fibres sensitives ont des constitutions voisines et ne diffèrent que par des dispositions anatomiques ou physiologiques.

Les techniques qui ont permis d'établir ces divers résultats s'appliquent à des fibres nerveuses dénudées sur lesquelles on fait agir directement l'anesthésique. Dans la pratique chirurgicale, le mode d'application de l'anesthésique est rarement semblable. D'autres facteurs qui dépendent des tissus environnants peuvent alors intervenir : circulation sanguine, phénomènes d'osmose, destruction du toxique par l'organisme. Aussi MM. Régnier et Mercier (6) ont-ils cherché à mettre au point une autre méthode de mesure permettant d'apprécier le pouvoir anesthésique réel. A cet effet, ils ont réalisé la rachianesthésie chez le chien, et suivi l'évolution du phénomène en enregistrant les réponses données par la pression artérielle et par la respiration à des excitations faradiques déterminées, portées sur le bout central du nerf sciatique. Les résultats donnés par

(1) *Paris médical*, 1928, p. 540.

(2) J. Régnier, Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1929, édit. A. Brulliard, Saint-Dizier.

(3) Salazar, *Arch. int. Pharm. Ther.*, 1928, XXXIV, 188.

(4) Coles et Rose, *Journ. lab. clin. med.*, 1930, XLIII, 1026. — Tominaga et Hayashi Nogova, *Journ. med. sc. Jap.*, 1927, II, 6. — Rider, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1930, XXXIX, 329.

(5) *Paris méd.*, 1928, p. 540.

(6) Régnier et Mercier, *C. R. Ac. sc.*, 1929, CLXXXIX, 1321. Voy. également L. Salazar, *Arch. int. pharm. thér.*, 1929, XXXV, 471.

cette dernière technique se sont dans certains cas montrés différents des résultats fournis par les méthodes précédentes. Ainsi la pseudococaïne droite, qui sur les nerfs sensitifs isolés est deux fois et demie à trois fois plus active que la cocaïne, se montre de même valeur que son isomère par la méthode de la rachianesthésie.

Ceci s'explique parfaitement si l'on tient compte d'autres expériences de J. Régnier et F. Mercier (1) qui ont montré que l'organisme détruit deux fois et demie plus de pseudococaïne droite (2) que de cocaïne gauche. Cette action destructive est probablement moins marquée chez le poisson, car Mercier et Valette (3) ont constaté que sur l'épinoche l'action paralysante de la pseudococaïne droite est deux fois et demie plus forte que celle de la cocaïne. Aussi ces auteurs estiment-ils que cette méthode d'anesthésie sur le poisson, déjà employée autrefois par Regnard, peut être utilisée comme méthode approximative d'essai physiologique.

Tainter (4) a pu comparer la novocaïne (procaïne) et la butelline (butyne) à la cocaïne au point de vue des modifications électro-cardiographiques ; cette dernière est aussi toxique, tandis que la novocaïne l'est environ trois fois moins.

Kochmann et Bœhninghaus (5), pour étudier l'action des anesthésiques locaux sur les nerfs sensitifs, ont proposé, comme l'ont fait d'autres auteurs, d'agir sur le réflexe croisé et d'utiliser des excitations faradiques graduées. Ils ont donné une technique détaillée, insistant sur les précautions à prendre (chambre humide, température basse) pour conserver longtemps (douze à vingt-quatre heures) l'excitabilité de la préparation. Les mêmes auteurs (6) ont utilisé cette méthode pour étudier comparativement l'action des anesthésiques locaux sur les fibres sensitives et sur les fibres motrices. Les résultats qu'ils ont obtenus coïncident en général avec ceux donnés précédemment par Régnier (7). Toutefois on peut faire remarquer que les temps d'action choisis par ces auteurs (douze et vingt-quatre heures) sont trop prolongés. En effet, comme l'a montré Régnier, en opérant sur les mêmes préparations nerveuses et avec les mêmes concentrations, il se produit, en quelques dizaines de minutes, sous l'influence de l'anesthésique, des variations fort importantes de l'état des nerfs moteurs ou sensitifs ; à tel point qu'au bout d'une heure on n'a plus affaire à des phénomènes anesthésiques purs ; il en est de même *in vitro* où, après une heure de contact, l'adsorption de la cocaïne par les fibres nerveuses est complètement terminée (8).

II. Mode d'action sur la cellule nerveuse et renforcement de cette action. — L'analogie que présentent les courbes de « concentration-action » obtenues dans l'étude des effets de la cocaïne sur la chronaxie des différentes fibres nerveuses, avec les isothermes d'adsorption de Freundlich, a conduit Régnier à l'hypothèse que la fixation de l'alcaloïde sur le tissu nerveux s'effectue suivant un processus d'adsorption. Valette, après avoir mis au point une méthode précise de dosage de quantités très faibles de cocaïne, a procédé à une série de vérifications qui ont été tout récemment publiées (9). Après avoir montré que la théorie de Meyer et Overton est impuissante à expliquer complètement les phénomènes constatés *in vivo* et *in vitro*, il a pu établir un parallèle entre l'adsorption de la cocaïne par le charbon animal et la fixation de cet alcaloïde par les fibres nerveuses. Il a ensuite montré que l'action du *p*H sur la fixation de la cocaïne aussi bien par le tissu nerveux que par le charbon animal, est de même sens que celle qu'exerce le *p*H sur le processus pharmacodynamique de l'anesthésie locale. M. Valette a pu, en outre, mettre en évidence le fait que la fixation de l'alcaloïde par les fibres nerveuses est liée à l'intégrité physcio chimique de ces dernières, l'action coagulante de la chaleur entravant notablement cette fixation. L'épaisseur des fibres doit également être considérée (10).

On savait depuis longtemps que l'action des anesthésiques locaux peut être renforcée par l'adrénaline et, comme on l'a montré récemment, par l'éphédrine (11) ; cette action renforçatrice a été attribuée aux propriétés vaso-constrictives de ces alcaloïdes ; mais peut-être y aurait-il en outre sensibilisation des terminaisons nerveuses (12). Peut-être aussi cette action sensibilisante de la cocaïne sur les terminaisons vaso-motrices vis-à-vis de l'adrénaline tient-elle à ce que les vaso-dilatateurs sont paralysés par la cocaïne à des dilutions qui sont sans action sur les vaso-constricteurs.

Toute une étude (13) a été entreprise concernant l'action renforçatrice des analgésiques sur les anesthésiques locaux dans leurs effets sur la cornée du lapin ; l'antipyrine et la lactophénine ont le pouvoir de potentialisation le plus élevé. Seule la novocaïne n'est renforcée par aucun analgésique. Certaines substances modifiant la tension superficielle ou la viscosité des solutions, notamment l'ovalbumine, la gliadine, sont susceptibles de renforcer l'action des anesthésiques locaux, soit sur la cornée soit par la voie intrarachidienne (14).

(1) Régnier et Mercier, *C. R. Ac. sc.*, 1929, CLXXXIX, 872 ; *Bull. sc. pharm.*, 1920, XXXVII, 65, 219, 314.

(2) La pseudococaïne droite est plus connue sous les noms de Delcaïne (Roques) en France et de Psicaïne (Merck) en Allemagne.

(3) Mercier et Valette, *C. R. Soc. biol.*, 1929, CII, 106.

(4) Tainter, Dock et Brown, *Arch. int. pharm. thér. exp.*, 1929, XXXV, 102.

(5) *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1928, CXXXIII, 121.

(6) *Ibid.*, 1929, CXLI, 237.

(7) Régnier (Jean), Thèse de médecine (*loc. cit.*).

(8) Régnier et Valette, *C. R. Ac. sc.*, 1930, CXC, 1453.

(9) Valette, *Thèse doct. sc.*, Lyon, 1930.

(10) Gasser et Erlanger, *Am. Jl Physiol.*, 1929, LXXXVIII, 581.

(11) Christoni, *Boll. Soc. Ital. biol. sper.*, 1929, IV, 1107.

(12) Rentz, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1929, CXLIV, 311.

(13) Stender et Amsler, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1929, CXLIV, 190. — Stender, *Ibid.*, 1930, CXLI, 373.

(14) H. Schmidt, *Klin. Woch.*, 1930, IX, 748. — Shillito, *Lancet*, 1929, CCXVII, 898. — Metz, Brevet anglais, 311.382.

III. **Recherches synthétiques et nouveaux anesthésiques locaux** (1). — **1° Esters benzoïques ou aminobenzoïques d'aminoalcools.** — Les études synthétiques qui ont été effectuées dans ce groupe d'anesthésiques locaux dont la cocaïne est le modèle et dont la novocaïne et la stovaïne sont les représentants les plus simples, ont porté tantôt sur l'acide estérifiant, tantôt sur l'aminoalcool estérifié. Nous examinerons successivement les résultats obtenus dans chacune de ces deux voies.

A. MODIFICATIONS PORTANT SUR L'AMINOALCOOL ESTÉRIFIÉ. — Le plus simple des aminoalcools que l'on rencontre dans le groupe d'anesthésiques locaux étudié ici est le diéthylaminoéthanol $CH^2OH.CH^2.N(C^2H^5)^2$ dont l'ester aminobenzoylé est la novocaïne. Les diverses transformations qu'on a fait subir à cet aminoalcool ont consisté, soit en des modifications de la fonction aminée, qui peut être différemment substituée ou même faire partie d'un cycle (pyrrol, pipéridine, pipérazine, etc.), soit en des transformations du double chaînon carboné CH^2CH^2 porteur des fonctions alcool et aminées et qui peut comporter un plus grand nombre d'atomes de carbone disposés tantôt linéairement, tantôt le plus fréquemment en chaînes ramifiées. Dans les deux cas, les positions respectives de ces deux fonctions peuvent être soit en 1.2, soit en 1.3.

a. *Augmentation du nombre d'atomes de carbone.* — C'est surtout dans cette voie relativement simple qu'ont été réalisés les travaux qui ont conduit à deux nouveaux anesthésiques locaux, la larocaïne et la panthésine.

La *larocaïne* (Hoffmann-La Roche) est l'ester aminobenzoylé d'un aminopropanol 1.3 diméthylé en 2 :

$$NH^2.C^6H^4.CO^2.CH^2.C(CH)^2(CH^2.N(CH^3)^2HCl$$

Elle offre la même structure qu'un anesthésique local isomère de la stovaïne étudié par M. Fourneau (2), $C^6H^5.COO.CH^2.C(CH^3)^2.CH^2.N(CH^3)^2$ et qui sur la cornée du lapin est un peu inférieur à la cocaïne, mais est deux fois plus actif que la stovaïne, ce qui est peut-être dû à la fois à sa structure un peu différente ainsi qu'à sa fonction alcool qui, au lieu d'être tertiaire, est primaire.

La larocaïne (F. 196-197°) est soluble dans quatre parties d'eau ; elle s'emploie en soluté à 5 ou 10 p. 100 pour l'anesthésie de surface et à 0,25 p. 100 pour l'anesthésie par infiltration ; le *p*H des solutés à 1 p. 100 est de 5,9. Son étude pharmacodynamique effectuée par Fromherz (3) a montré que cet anesthésique est deux fois plus actif que la cocaïne sur la cornée du lapin et deux fois supérieur à la novocaïne dans son action sur le nerf sensible de la grenouille. Sa toxicité générale est deux fois moindre que celle de la cocaïne.

D'autres aminoalcools 1.3 ont été préparés par Skita (4), mais l'activité de leurs dérivés benzoylés ou aminobenzoylés ne semble pas avoir été déterminée.

La *panthésine* (S. F. 147°) déjà signalée par nous en 1928 (p. 541) est une n.butylnovocaïne ou encore le p.-aminobenzoate du diéthylleucinol.

$$NH^2.C^6H^4.CO^2.CH(C^4H^7)N-(C^2H^5)^2$$

Elle dérive donc d'un aminoalcool 1.2. Elle a été introduite en thérapeutique à l'état de méthane sulfonate (F. 157-159°) et sous le nom de *panthésine* (Sandoz). Son étude pharmacodynamique a été effectuée par Rothlin (5).

D'après Roig (6), elle est aussi efficace que la cocaïne comme anesthésique de surface. Elle possède une toxicité relative moindre. Sous la peau, ainsi que l'avait déjà signalé Winterstein, cette butylnovocaïne est quatre à huit fois plus active que la novocaïne, mais aussi quatre à cinq fois plus toxique que celle-ci ; de plus elle est fortement hémolytique et exercerait sur le cœur une action toxique marquée (7).

Dans tous les amino-alcools ci-dessus qui appartiennent surtout à la série de la novocaïne, de même que dans ceux décrits ci-après qui se rattachent plutôt à la cocaïne, la fonction aminée est toujours tertiaire ; aussi pouvait-on supposer que le caractère tertiaire de ces bases est indispensable pour l'action anesthésique. Or M[lle] Lévy (8) a préparé le dérivé benzylé d'un amino-alcool à fonction aminée primaire dont le pouvoir anesthésique se rapproche de celui de la cocaïne :

$$C^6H^5.CH(CO^2C^6H^5).CH(NH^2)C^6H^5.$$

b. *Amino-alcools cycliques.* — Une autre modification importante du groupement amino-alcool dans les anesthésiques locaux du type ester a consisté à se rapprocher de la cocaïne en recourant à des amino-alcools dans lesquels la fonction aminée fait partie d'un cycle. Nous en avions déjà signalé un certain nombre en 1928 (p. 541). Adams et Barnes ont repris l'étude d'un dérivé du pipéridino-éthanol déjà obtenu

Une de ces associations novocaïne et gliadine est désignée sous le nom de *spinocaïne*. — RIVOIRE, *Presse méd.*, 1930, p. 117.

(1) Sur les rapports entre la constitution et l'action, voir TOMINGA et HAYASHI NOGOYA, *Journ. méd. sc. Jap.*, 1927, II, 6, et surtout HIRSCHFELDER et BIETER, *Physiological Reviews*, dont l'article est annoncé pour 1931.

(2) FOURNEAU, M[lle] BENOIT et FIRMENICH, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1930, XLVII, 858. Deux autres anesthésiques analogues, mais avec un phényle au lieu d'un méthyle, sont également inférieurs à la cocaïne sur la cornée.

(3) FROMHERZ, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CLVIII, 388.

(4) SKITA, *D. Chem. Ges.*, 1930, 63, 34.

(5) ROTHLIN, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1929, CXLIV, 197. Voy. également SILCHER, Thèse de médecine, Paris, 1930.

(6) ROIG, *C. R. Soc. biol.*, 1929, CII, 1043.

(7) O. GESSNER, *Schmerz Nark. Anäst.*, 1929, II, 129.

(8) JEANNE LÉVY, Essais et dosages biologiques, Paris, Masson, 1930, p. 136.

par Sack et ont ajouté à cet amino-alcool une fonction carbonate de méthyle comme dans la cocaïne :

$$\begin{array}{lccc} & CH^2 - CH^2 & \\ NH^2.C^6H^4.CO^2.CH^2\,CH^2.N & & CH^2 \\ & CH^2 - CH - CO^2CH^3 & \end{array}$$

p.-Aminobenzoate d'éthanolpipéridinocarbonate de méthyle.

Toutefois, aucun renseignement n'est fourni sur son pouvoir anesthésique. De son côté Marvel, poursuivant avec Shelton (1) un travail commencé avec Sandborn sur les pipéridino-éthanols, a préparé un certain nombre d'homologues de formule générale :

$$\begin{array}{lccc} & CH^2 - N - (R) & \\ NH^2.C^6H^4.CO^2.CH^2.CH^2CH & & CH \\ & CH^2 - CH^2 & \end{array}$$

dans lesquels les plus actifs sont ceux dans lesquels $R = CH^3$ et C^3H^7.

Mc Elvain et ses collaborateurs ont poursuivi une étude déjà amorcée antérieurement sur divers anesthésiques locaux analogues dans lesquels la fonction aminée de l'amino-alcool estérifié est également fournie par le noyau pipéridinique. Les dérivés ainsi étudiés appartiennent à deux groupes. Les uns se rapprochent plus spécialement de la cocaïne ; la fonction alcool s'y trouve sur le noyau pipéridinique dans la même position 1.4 par rapport à la fonction aminée ; leur formule générale est :

$$\begin{array}{lccc} & CH^2 - CH^2 & \\ Ar.CO^2.CH & & NR \\ & CH^2 - CH^2 & \end{array}$$

dans laquelle $ArCO^2$ provient d'un benzoyle ou d'un aminobenzoyle, tandis que R est un radical acyclique de C^1 à C^5 ou un radical mixte comme $C^6H^5.CH^2.CH^2$. Dans ce groupe les benzoates sont plus actifs que les aminobenzoates et le pouvoir anesthésique croît avec le poids moléculaire des radicaux R. Pour $R = C^6H^5CH^2CH^2$, le pouvoir anesthésique est sept fois plus grand que celui de la cocaïne, quoique la toxicité soit moindre. Les autres se rapprochent plutôt de la novocaïne et de la butelline ; ils répondent à la formule générale :

$$\begin{array}{lccc} & CH^2 - CH^2 & \\ Ar.CO^2.CH^2.(CH^2)^n.N & & CH - R \\ & CH^2 - CH^2 & \end{array}$$

dans laquelle la fonction alcool ethérifiée par $ArCO^2H$ est située sur une chaîne carbonée fixée à l'azote et qui comporte deux ou trois atomes de carbone ($n = 1$ ou 2) ; quant à $ArCO^2H$, il peut être l'acide benzoïque (2) ou l'acide cinnamique (3 et 4). D'autres dérivés benzoylés analogues ont été préparés parmi lesquels, pour n égal à 1 ou à 2, il y a substitution d'un groupe phényléthyle en 2, ou encore, pour $n = 1$, d'un phényléthyle en 4 et, pour $n = 2$, d'un benzyle en 2. D'une façon générale, les cinnamates sont plus actifs, mais aussi plus toxiques que les benzoates ; enfin les dérivés méthylés en 4 sont plus actifs que le dérivé méthylé en 2 décrit dans le brevet américain (2).

Un de ces dérivés, le benzoate de propanol 1.3 méthyl 2 pipéridine :

$$\begin{array}{lccc} & CH\,(CH^3).CH^2 & \\ C^6H^5COO.CH^2.CH^2.CH^2N & & CH^2 \\ & CH^2 - CH^2 & \end{array}$$

a été comparé par Rose (3) au point de vue pharmacodynamique avec la cocaïne et la novocaïne. Son activité sur la cornée du lapin est égale à celle de la cocaïne et deux fois celle de la novocaïne ; sous la peau elle leur est une fois et demie supérieure ; enfin sa toxicité est plus élevée que celle de la novocaïne et plus faible que celle de la cocaïne (4).

D'autres noyaux, les uns plus simples (pyrrolique et pyrolidinique), les autres plus complexes (quinoléique et isoquinoléique), ont été envisagés par divers auteurs. Les premiers, dont les dérivés n'ont été étudiés que sur la muqueuse linguale, ont fait l'objet d'un long travail de Blicke et Blake (5). Ces auteurs ont préparé, d'une part, des dérivés pyrroliques répondant à la formule générale :

$$\begin{array}{lcc} & CH = CH \\ X.CO^2.CH^2.(CH^2)^n.N & \vert \\ & CH = CH \end{array}$$

dans lesquels $n = 1$ ou 2, tandis que CO^2H est tantôt l'acide benzoïque (ces dérivés sont peu actifs), tantôt l'acide p.-aminobenzoïque ou encore l'acide pyrrolcarbonique ; d'autre part, trois dérivés pyrolidiniques qui correspondent l'un à la novocaïne et les deux autres à la butelline et à la stovaïne, mais dont le groupe NRR est remplacé par un groupe pyrolidinique. Parmi ces trois dérivés seul le dernier exerce une action anesthésique sur la muqueuse linguale.

Quant aux anesthésiques locaux dans lesquels entrent des noyaux plus complexes (décahydroquinoléiques et tétrahydroisoquinoléiques), ils ont été réalisés par Bailey et Mc Elvain (6) sur les types

(1) MARVEL et SHELTON, *Am. Chem. Soc.*, 1929, LI, 915.

(2) MC ELVAIN, Brevet amér. 784.903. — BOLYARD et MC ELVAIN, *Am. chem. Soc.*, 1929, LI, 922. — BAILEY et MC ELVAIN, *Ibid.*, 1930, LII, 1633.

(3) ROSE, COLES et THOMPSON, *Journ. lab. clin. med.*, 1930, XV, 731.

(4) BAILEY et MC ELVAIN, *Am. Chem. Soc.*, 1930, LII, 2007.

(5) BLICKE et BLAKE, *Ibid.*, 1931, LIII, 1015.

(6) BAILEY et MC ELVAIN, *Am. Chem. Soc.*, 1930, LII, 4013.

de la novocaïne et de la butelline dont le groupe NRR a été remplacé par les noyaux ci-dessus et l'acide aminobenzoïque par l'acide benzoïque. Quelques-uns de ces composés sont aussi actifs que la cocaïne sur la cornée du lapin, sauf le transdécahydro et le tétrahydroiso. Ce dernier est le plus actif comme anesthésique d'infiltration. La toxicité sous-cutanée chez la souris de tous ces dérivés est de trois à dix fois inférieure à celle de la cocaïne ; mais par voie intraveineuse, les écarts sont moins marqués.

B. Modifications portant sur l'acide estérifiant. — Tandis que dans la stovaïne et dans la cocaïne, l'acide estérifiant est l'acide benzoïque, dans la plupart des nouveaux anesthésiques locaux préparés synthétiquement sur le modèle plus ou moins exact de la novocaïne, l'acide estérifiant est l'acide p.-aminobenzoïque. L'introduction de cet acide semble avoir été un progrès, bien que dans certains cas déjà signalés ci-dessus l'avantage ne soit pas toujours en faveur des dérivés aminobenzoylés. Quoi qu'il en soit, il était intéressant d'essayer d'autres acides isomères (1) ou homologues ou encore des acides à noyaux azotés, voire même des acides non azotés ; nous examinerons successivement ces divers cas.

a. *Acides aminobenzoïques isomères.* — Dans la série de la novocaïne, Fourneau a montré que l'emploi des deux acides benzoïques aminés en ortho et en méta conduit à des produits plus actifs, notamment la métanovocaïne (2) ; on peut d'ailleurs, tout en conservant la fonction aminée en para, introduire avantageusement certaines substitutions en méta, par exemple un groupe méthoxy, ce qui fournit une métaméthoxynovocaïne très active (3) et qui peut-être pourrait conduire à des dérivés méta-alcoyloxy également intéressants.

La même étude effectuée sur la stovaïne a permis, en utilisant les trois acides aminobenzoïques ortho, méta et para, de préparer les trois aminostovaïnes correspondantes. Ici encore, le dérivé méta est nettement supérieur à ses deux isomères et à la stovaïne elle-même. Il est même supérieur à la cocaïne (sciatique de la grenouille et lingual du chien), sauf sur la cornée du lapin où ces deux produits sont équivalents. La méta-aminostovaïne aurait donc une supériorité marquée sur la stovaïne et les autres alcaloïdes du même groupe ; malheureusement elle semble se colorer légèrement au cours de la stérilisation, ce qui paraît devoir écarter son emploi en thérapeutique. Des différences analogues s'observent entre ces différents isomères et la stovaïne elle-même au point de vue de leur solubilité et du *p*H des solutions aqueuses de leurs sels. Tandis que la base stovaïne se dissout très mal dans l'eau (0,50 environ pour un litre), l'ortho-aminostovaïne est à peine plus soluble (0,6) ; la para-aminostovaïne (0,9) et surtout la méta-aminostovaïne (1,6) sont nettement plus solubles. De même, tandis que le *p*H du chlorhydrate de stovaïne est de 4,6, ceux des chlorhydrates des ortho, para et méta-aminostovaïnes sont respectivement de 5,2, 5,5 et 6,2 ; ce dernier sel est donc moins acide que les autres (4). Ainsi l'isomérie de position sur le noyau est susceptible de modifier les propriétés physico-chimiques des anesthésiques locaux et, par voie de conséquence, leurs propriétés anesthésiques.

b. *Acides alcoylaminobenzoïques.* — L'introduction d'un radical butyle dans le groupe aminé des novocaïnes ou, ce qui revient au même, l'emploi de l'acide butylamino-benzoïque comme estérifiant, conduit à des anesthésiques très puissants. C'est ainsi que le butylaminobenzoate de diméthyléthanol connu sous le nom de Pantocaïne est dix fois plus actif que la novocaïne.

$$C^4H^9.NH.C^6H^4.CO^2.CH^2.CH^2\ N\ (CH^3)^2$$

Pantocaïne (Igepharma).

On utilise en thérapeutique son chlorhydrate (F. 149-150°), soluble dans sept parties d'eau, aux dilutions de 0,5 p. 100 pour l'anesthésie lombaire, de 1 p. 100 pour les muqueuses et de 2 p. 100 pour l'anesthésie de surface (avec addition d'adrénaline). La pantocaïne est cinq fois plus active que la cocaïne, mais son action plus fugace (5). A dose équivalente, elle est moins toxique que la percaïne et la tutocaïne (6).

c. *Acides cycliques azotés.* — L'étude effectuée par Blicke et Blake et rapportée ci-dessus a montré que dans la stovaïne l'acide benzoïque estérifiant peut être remplacé par l'acide orthopyrrylcarbonique, sans qu'il y ait perte des propriétés anesthésiques. L'emploi du même acide dans d'autres composés du type novocaïne et apothésine conduit également à des produits doués de propriétés anesthésiques locales.

d. *Acides phénylaminocarboniques* (*phényluréthanes*). — Rieder, se basant sur ce que l'acide aminobenzoïque est isomère de l'acide phénylaminocarbonique, lequel forme avec les alcools des phényluréthanes, a étudié plusieurs séries de phényluréthanes, les unes simples dérivant des amino-alcools correspondant à la novocaïne et à la butelline, les autres complexes et dérivant de divers aminopropanediols dont ils forment soit des mono, soit des diphényluréthanes (7).

Les deux phényluréthanes correspondantes à la novocaïne et à la butelline sont des isomères de ces deux alcaloïdes ; leur action anesthésique sur la cornée du lapin est plus durable (8).

$$C^6H^5NH.COO.CH^2.CH^2.N\ (C^2H^5)^2$$
$$C^6H^5NH.COO.CH^2.CH^2.N\ (C^4H^9)^2$$

(1) Tréfouel (M. et Mme) et Barrelet, *Bull. sc. pharm.*, 1930, XXXVII, 184 et 240.
(2) Fourneau, Brevet français, 6 déc. 1927.
(3) Brevet anglais 317.296.

(4) Tréfouel (M. et Mme) et Barrelet, *loc. cit.*
(5) Ernst (M.), *Munch. med. Woch.*, 1931, LXXVIII, 9. — Hirsch, *D. med. Woch.*, 1931, LVII, 15.
(6) Wiedhoff, *Ibid.*, 1931, LVII, 13.
(7) Rieder (T.-H.), *Amer. Chem. Soc.*, 1930, LII, 2115.
(8) Rieder, *Ibid.*, 2583.

Les monophénoluréthanes d'amino-propanediols étudiés par Rieder répondent à la formule générale :

$$C^6H^5.NH.COO.CH^2.CHOH.CH^2.NR^2$$

ils constituent toute une série comprenant sept représentants dans l'un desquels NR^2 est un groupe pipéridinique, tandis que, dans les six autres, R est successivement un radical méthyle, éthyle, propyle, butyle, isobutyle et n. amyle. Ils ont été comparés à la cocaïne d'après la durée de l'anesthésie produite sur la cornée du lapin et par le temps nécessaire pour produire l'anesthésie des nerfs centripète et centrifuge chez la grenouille, et aussi par l'action anesthésique sous-cutanée. Pour ce qui concerne l'action sur la cornée, le dérivé dans lequel R est un isobutyle qui est le plus actif de tous, est environ six fois supérieur à la cocaïne ; comme anesthésique sous-cutané, le même dérivé est trois fois plus actif que la cocaïne, la novocaïne et la butelline. Sur les nerfs moteur et sensitif de la grenouille aucun de ces dérivés n'est supérieur à la cocaïne (1). Leur toxicité est inférieure à celle de la cocaïne, notamment pour R = isobutyle, dont la toxicité est sept à huit fois plus faible.

Les diphényluréthanes de Rieder répondent à la formule :

$$\begin{array}{l} C^6H^5.NH.COO.CH^2 \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad | \\ C^6H^5.NH.COO.CH^2.CH^2NRR \end{array}$$

et comprennent quatre représentants, dans l'un desquels NR^2 est un groupe pipéridinique tandis que dans les trois autres R est un éthyle, un propyle et un isobutyle. Ils sont tous plus actifs que la cocaïne sur la cornée, mais plus faibles sur les nerfs centripète et centrifuge.

e. *Acides non aminés, cycliques ou acycliques.* — Depuis longtemps on a cherché à substituer à l'acide benzoïque, qui est l'acide estérifiant non seulement dans la cocaïne, mais dans un certain nombre de ses succédanés, eucaïne, stovaïne, tropacocaïne, etc., d'autres acides cycliques ou acycliques. Nous venons de voir que l'emploi des acides aminobenzoïques ou même des acides cycliques azotés comme acide estérifiant dans les anesthésiques locaux, quoique offrant certains avantages, ne fournit pas les dérivés les plus actifs. Déjà dans l'apothésine ou apococaïne, on avait recouru à l'acide cinnamique et nous avons signalé plus haut l'emploi systématique de cet acide à côté des acides benzoïque et aminobenzoïque. D'autres acides ont été étudiés, les uns cycliques, les autres acycliques.

Acides acycliques. — Gilman (2) a étudié un petit nombre d'acides acycliques dibromo-propionique, ββ dibromoacrylique et trichloracétique) qu'il a substitués à l'acide aminobenzoïque dans la novocaïne ; les dérivés ainsi obtenus, sauf le dérivé trichloracétique qui leur est un peu supérieur, sont environ dix fois moins anesthésiques que la cocaïne.

Acides cycliques. — Toute une série de novocaïnes ont été étudiées par Ochiai (3) en effectuant comme ci-dessus le remplacement de l'acide aminobenzoïque de la novocaïne par divers acides : anisique (anisocaïne), pipéronylique (pipérocaïne), phénylacétique (phénacécaïne) et phénylpropionique (hydro-apothésine). Ces anesthésiques se classent comme suit d'après leur pouvoir anesthésique croissant : phénacécaïne < hydro-apothésine < anisocaïne < pipérocaïne < novocaïne. Leur toxicité sous-cutanée pour la souris va en croissant comme suit ; hydro-apothésine < phénacécaïne < novocaïne < pipérocaïne < anisocaïne.

Une étude analogue effectuée avec les acides ortho et para a conduit F. Bell (4) à deux novocaïnes qui sont douées de propriétés anesthésiques locales.

2° **Esters aminobenzoïques d'alcools non aminés** (type anesthésine). — Blicke et Blake (5) ont entrepris dans cette série l'étude du remplacement de l'acide aminobenzoïque par des acides cycliques azotés, comme l'acide pyrrolcarbonique, dont ils avaient déjà montré (voy. plus haut) que dans les dérivés du type novocaïne, ils peuvent remplacer l'acide aminobenzoïque. Ils ont préparé une série d'éthers pyrrol 2. carboniques de formule générale :

$$\begin{array}{l} \quad\quad CH = C - CO^2R \\ \quad\ / \quad\quad\ \ | \\ NH \quad\quad\quad\ \ | \\ \quad\ \backslash \quad\quad\ \ | \\ \quad\quad CH = CH \end{array}$$

dans lesquels R est égale à méthyle, éthyle, propyle (n. et iso), butyle (n. et iso), isoamyle ; tous possèdent des propriétés anesthésiques locales ; l'éther n. propylique, d'après son action sur la muqueuse linguale, paraît le plus actif (5).

Un type nouveau de dérivés de cette série a été décrit (6) comme anesthésique local et comme spasmolytique. Il s'agit du diéthylaminoéthoxybenzoate de benzyle :

$$(C^2H^5)^2\ N.CH^2.CH^2OC^6H^4CO^2CH^2C^6H^5$$

Quelques dérivés de l'anesthésine ont été préparés (7) en condensant cette substance avec divers chlorures d'acides, notamment avec le chlorure de bromo-isovalérylc, mais l'action de tels composés n'a pas encore été précisée :

$$(CH^3)^2\ CH.CHBr.CO.NH - C^6H^4CO^2CH^3$$

3° **Anesthésiques locaux ne renfermant pas de fonction ester.** — Ce groupe, qui, dans notre revue

(1) RIEDER, *Journ. pharm. exp. thér.*, 1930, XXXIX, 457.

(2) GILMAN, HECKERT et MC CRAKEN, *Am. Chem. Soc.*, 1928, L, 437.

(3) OCHIAI (K. A.) et NUKITA (Y.), *Folia pharm. Jap.*, 1928, VII, 408.

(4) BELL (FRANK), *Journ. Chem. Soc. Lond.*, 1928, 3247.

(5) BLICKE et BLAKE, *Amer. Chem. Soc.*, 1930, LII, 235.

(6) HOFFMANN-LA ROCHE, Brevet suisse 135.348, *Chem. Abst.*, 1930, XXIV, 2548.

(7) CORRIGLIO, *Rend. C. Ac. Sc. Napoli.*, 1930 (3), XXXVI, 56.

de 1926, ne comprenait que les benzhydrylamines, s'est développé considérablement et renferme diverses séries que nous étudierons ci-après, aminoalcools, aminocétones et dérivés quinoléiques ; parmi ces derniers se range un dérivé amidé de pouvoir anesthésique extrêmement puissant qui a été introduit en thérapeutique sous le nom de *Percaïne*.

a. Benzhydrylamines (2). — L'étude des benzhydrylamines à substitution monoalcoxylée en ortho de formule générale :

$$RO — C^6H^4 — CH\ (NH^2).C^6H^5$$

a été reprise par Mlle Bonnard (2), qui a préparé six nouveaux dérivés dans lesquels R est un radical propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, heptyle et benzyle, complétant ainsi cette série qui ne comprenait jusqu'ici que les deux premiers termes (R = CH^3 et C^2H^5). Tous ces dérivés sont doués de propriétés anesthésiques locales sur la cornée du lapin (celle-ci croît pour R allant de C^1 à C^4, puis elle diminue) et sur le nerf lingual du chien (maximum pour R = éthyle, avec activité quatre fois plus grande que celle de la cocaïne). Leur toxicité en injection sous-cutanée chez la souris est de deux à sept fois plus élevée que celle de la cocaïne.

b. Aminoalcools. — On connaissait déjà (3) certains aminoalcools qui, quoique non benzoylés, sont doués de propriétés anesthésiques locales, notamment ceux répondant à la formule générale :

$$RR'\ C\ (OH)\ CH^2.NH.CH^2.C\ (OH)\ RR'$$

dans laquelle R = CH^3 et R' = C^6H^5 ou C^5H^{11}.

De nouveaux aminoalcools construits sur un type analogue ont été préparés par Mlle Lévy et Sfiras (4) et sont anesthésiques ; ils répondent aux deux formules générales suivantes dans lesquelles n = 2 à 4 :

$$[C^6H^5\ (CH^2)^nCHOH.CH^2]^2NH$$
$$[C^6H^5\ (CH^2)^nCHOH.CH^2]^3N$$

Kanao (5) a également préparé un certain nombre d'aminoalcools qui sont, de même, doués de propriétés anesthésiques sans qu'il soit nécessaire de les benzoyler. Un premier mémoire comprend surtout des aminoalcools à fonction amine tertiaire appartenant pour la plupart au type suivant R.CH OH.CHR'.NHR'' avec R = isobutyle ou phényle, R' = H ou méthyle, R'' étant un radical méthyle, isobutyle, benzyle, phénéthyle et même furyle.

Dans un second mémoire (6) se trouvent rassemblés, d'une part, quelques aminoalcools à fonction amine primaire ou secondaire se rapprochant des précédents, d'autre part, des aminoalcools à fonction aminée tertiaire tels que $CH^2OH.CH^2.NRR$ et $CH^3\ CHOH.CH^2.NRR$ dans lesquels R est isobutyle, isoamyle ou phényle, dans la première formule, et isoamyle ou benzyle dans la seconde.

Les aminoalcools du troisième mémoire (7) sont des amines primaires qui correspondent au type suivant : RR' C (OH) $CH^2.NH^2$ dans lequel on a tantôt R = R' = butyle, isoamyle, phényle ou benzyle, tantôt R = butyle ou cyclohexyle alors que R' = phényle.

La plupart des composés de ces trois mémoires sont doués de propriétés anesthésiques locales, sauf par exemple, dans la première série, le propylamino-2. phényl 1. propanol $C^6H^5CHOH.CH^2(CH^3)NH\ C^3H^7$ qui n'est pas anesthésique, alors que l'est nettement le dérivé allylé correspondant $C^6H^5.CHOH\ CH^2.(CH^3).NH.C^3H^5$.

Il semble donc que ce n'est pas seulement le nombre d'atomes de carbone qui intervient, mais aussi les diverses modifications introduites susceptibles de changer les propriétés physico-chimiques dont dépend le pouvoir anesthésique.

c. Aminocétones. — Il était à prévoir que les aminocétones de poids moléculaire suffisamment élevé seraient douées de propriétés anesthésiques locales comme le sont les benzhydrylamines et les aminoalcools. La preuve en a été donnée tout d'abord par Bermejo et Blas (8) qui ont montré que la cétone suivante $(C^6H^5\ CO.CH^2.CH^2)^2\ NHCH^3$ est un anesthésique local assez intense, alors que les aminocétones plus simples comme $C^6H^5.CO.CH^2NH^2$ ou $C^6H^5\ CO.CH\ (NH^2)\ CH^3$ ne sont pas anesthésiques. Par contre, les homologues des cétones correspondantes aminées sur le noyau en ortho ou en méta telles que :

$NH^2.C^6H^4.CO.CH^2.CH^2.CH^3$ (ortho ou méta)
$NH^2.C^6H^4.CO.CH^2.CH\ (CH^3)^2$ (méta)
$NH^2_{(3)}C^6H^3\ (CH^3)_{(4)}CO_{(1)}R$ pour R = C^2H^5, C^3H^7(n et iso), C^4H^9(n et iso).

sont anesthésiques pour la cornée du lapin ; leur action est d'autant plus durable que leur poids moléculaire est plus élevé ; dans les deux seuls cas où le groupe aminé est fixe, tantôt en méta, tantôt en ortho, le pouvoir anesthésique est plus durable pour le dérivé ortho. Quelques-uns de ces composés paraissent une fois et demie à deux fois plus actifs que la cocaïne et la novocaïne (9).

Blicke et Blake (10) ont montré que des aminocétones analogues, mais plus complexes et renfermant notamment des noyaux azotés sont anesthé-

(1) M. Fourneau nous a signalé certaines dialcolaminobenzhydrylamines dont les fortes propriétés anesthésiques locales avaient été constatées dès 1907. Brevets allemands 167.053 et 167.462 (Friedlander, 1905, 1907, p. 1047).
(2) Bonnard (Y.), Thèse doctorat pharmacie, 1930, Paris, Sagne et Cardinaux.
(3) Régnier (J.) et Salle, *Bull. Sc. pharm.*, 1926, XXXIII, 92-93.
(4) Jeanne Lévy et Sfiras, *C. R. Ac. sc.*, 1930, CXCI, 261.
(5) Kanao, *Journ. pharm. Soc. Jap.*, 1930, L, 43; 911.
(6) Kanao, *Journ. pharm. Soc. Jap.*, 1930, L, p. 50.
(7) Kanao et Shinozuka, *Ibid.*, 1930, L, 1152.
(8) Bermejo et Blas, *Anales Soc. Espan. Fis. Quim.*, 1929, XXVII, 736.
(9) Hartung et Munch, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1929, LI, 2570.
(10) Blicke et Blake, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1930 LII, 235.

siques pour la muqueuse linguale ; les deux exemples rapportés par ces auteurs sont les suivants :

$CH^2 - CH^2$
$C^6H^5.CO.CH^2.NH$ CH^2
$CH^2 - CH^2$

Phénacylpipéridine.

$CH = CH$ $CH^2 - CH^2$
$C.CO.CH^2.NH$ CH^2
$NH - CH$ $CH^2 - CH^2$

Pyrylpipéridinométhyleétone.

d. AMINES COMPLEXES DÉRIVÉES DU NOYAU QUINOLÉIQUE (1). — L'étude systématique d'un grand nombre de dérivés quinoléiques plus ou moins analogues à l'atophan a conduit Karrer à découvrir une série d'amines tertiaires complexes dont le groupe aminé est fixé à un noyau quinoléique alcoxylé par l'intermédiaire d'une fonction amide. L'une de ces amines dont le pouvoir anesthésique est considérable a été introduite en thérapeutique sous le nom de Percaïne (Ciba).

COOH — N
Acide cinchoninique.

$CO.NH.(CH^2)^2.N(C^2H^5)^2$ — C^4H^9O — N
Percaïne
F. 96-97°.

C'est le chlorhydrate du diéthylamino-éthylamide butyloxycinchoninique ; ce sel, qui est soluble dans l'eau, est précipitable par des traces d'alcali (emploi de verres neutres) ; ses solutions sont stérilisables à 100°. Son étude pharmacodynamique a été effectuée par Uhlmann (2) ainsi que par divers autres auteurs (3). D'après Uhlmann, dont les essais ont été effectués comparativement avec la cocaïne, la novocaïne et la tutocaïne, à la fois sur la cornée du lapin, sur les terminaisons et les troncs nerveux sensibles ainsi que sur les nerfs moteurs chez la grenouille, enfin, chez l'homme par la voie intracutanée, selon Schleich, la percaïne est environ dix fois plus anesthésique que la cocaïne, alors que sa toxicité par voie sous-cutanée chez le lapin n'est que cinq fois plus forte. Lipschitz et Laubender ont précisé quelques-unes de ces données, les confirmant pour les terminaisons sensibles de la grenouille et les modifiant pour ce qui concerne la cornée où la percaïne serait cent fois plus active. Ces auteurs ont également fixé les toxicités pour les divers animaux de laboratoire et montré que la toxicité relativement élevée de la percaïne pour le lapin est due à la sensibilité particulière de l'appareil cardio-vasculaire de cet animal.

L'action vasomotrice locale de la percaïne est discutée ; néanmoins, il est préférable de l'associer à l'adrénaline. D'après Lake et Marshall (4), ce n'est pas seulement dans l'anesthésie superficielle, mais surtout dans la rachianesthésie que la percaïne se montre avantageuse par l'intensité et la longue durée de ses effets ; l'anesthésie complète de l'abdomen et des splanchniques peut être obtenue en introduisant, dans le premier ou le second espace interlombaire, 12 à 16 centimètres cubes d'un soluté à 1 p. 2 000. Ces faits ont été confirmés par Quarella, dont les observations ont été rapportées par Luquet (5).

Toutefois Widenhorn (6) estime que l'emploi de l'anesthésie lombaire par la percaïne doit toujours être très surveillée, et il estime même qu'il y a contre-indication dans le cas de l'anesthésie splanchnique. D'ailleurs, même pour l'anesthésie locale, certains chirurgiens conseillent également beaucoup de circonspection, estimant que les données expérimentales de la plupart des auteurs ne sont pas toutes aussi concluantes (7). D'une façon générale, on peut utiliser pour les injections sous-cutanées des solutions à 1 p. 250, à 1 p. 500 et même à 1 p. 1 000 en envisageant la dose totale de 2 centigrammes de percaïne comme maximum. Pour l'anesthésie des muqueuses, on peut recourir aux solutions à 1 ou 2 p. 100 qui sont aussi actives que les solutions de cocaïne à 5 et à 10 p. 100 (8).

M. Fourneau (9), au cours d'un travail dans le groupe des dérivés pipéraziniques qui sera rapporté ci-après, a préparé une substance anesthésique contenant à la fois les noyaux quinoléique et pipérazinique et qui est par conséquent un aminoalcool à trois fonctions aminées :

N — NH $CH^2 - CH^2$ NH CH^2COH (CH^3, CH^5)
$CH^2 - CH^2$

e. SÉRIE PIPÉRAZINIQUE. — M. Fourneau et ses

(1) Les propriétés anesthésiques locales des dérivés quinoléiques, notamment de la quinine et de ses dérivés hydrogénés (eucupine), étaient déjà connues. Certains dérivés quinoléiques ou isoquinoléiques ont été étudiés systématiquement à ce point de vue (TAKASE et SATO, *Journ. pharm. Soc. Jap.*, 1929, XLIX, 1096).

(2) UHLMANN, *Arch. int. pharm. thér.*, 1929, XXXVI, 253.

(3) FLŒRCKEN et MUES, *Münch. med. Woch.*, 1929, 1714. — LIPSCHITZ et LAUBENDER, *Klin. Woch.*, 1929, VII, 1438 ; 1930, VIII, 968.

(4) LAKE (N.-C.) et J. MARSHALL, *Brit. med. Journ.*, 1930, I, 488.

(5) LUQUET, *Presse méd.*, 1931, p. 78.

(6) WIDENHORN, *Arch. klin. Chir.*, 1930, CLIX, 816.

(7) KONIG, *Klin. Woch.*, 1930, 1330.

(8) HIRSCH, *Münch. med. Woch.*, 1929, XI, 715. — [illegible]HOLZ, *D. Z. Chir.*, 1930, CCXXIII, 202. — GOLDHAHN, *Klin. Woch.*, 1930, VIII, 756. Voy. également *Ann. de Merck*, 1930, II, pour la littérature de 1929.

(9) FOURNEAU (E.) et BARRELET (E.), *Bull. Soc. chim.*, 1929, XLV, p. 1183.

collaborateurs (1) ont étudié diverses séries d'amino-alcools dérivés de la pipérazine qui sont doués de propriétés anesthésiques locales très marquées, mais qui sont irritants pour les muqueuses et principalement pour la cornée. Tous ces dérivés résultent de la substitution des deux groupes aminés de la pipérazine ; on peut les diviser en deux groupes suivant que les substituants sont identiques (dérivés symétriques) ou différents (dérivés dissymétriques). Cette division, qui facilite le classement de ces dérivés, n'implique aucune particularité spéciale dans les effets anesthésiques.

Dérivés disubstitués symétriques. — Deux séries ont été étudiées : l'une correspond au type général :

$$R.\underset{OH}{\overset{CH^3}{C}}.CH^2.NH.C^4H^4.NH.CH^2.\underset{OH}{\overset{CH^3}{C}}.R$$

dans lequel on a fait R un radical propyle, butyle, isobutyle, hexyle et heptyle ; l'action anesthésique est vingt fois plus faible que celle de la cocaïne pour le premier terme ; elle va en croissant jusqu'aux deux derniers qui sont environ dix fois plus actifs que la cocaïne. En remplaçant CH^3 par C^6H^5 et R par H, on obtient un aminoalcool analogue qui est nettement anesthésique.

L'autre série comprend des dérivés contenant en outre un groupe alcoyloxy et répondant à la formule générale :

$$ROCH^2.CHOH.CH^2.NH.C^4H^4.NH.CH^2.CHOH.CH^2OR.$$

Dans cette formule, on a fait varier comme ci-dessus le radical R du groupe alcoxyle de C^3 à C^7. Ici encore les premiers termes sont peu actifs ou inactifs, mais à partir de R = butyle le pouvoir anesthésique devient supérieur à celui de la cocaïne, pour le dépasser 22 fois dans le dernier terme.

Dérivés disubstitués dissymétriques. — Dans ce groupe rentre le dérivé quinoléique cité ci-dessus qui possède d'une part un groupe quinoléique, d'autre part un radical en C^2 et une fonction alcool tertiaire.

VII. — Substances antithermiques et hyperthermisantes et centres thermorégulateurs.

L'étude du centre de la régulation thermique a fait l'objet d'un certain nombre de travaux. Bun Ichi (2) a montré que l'excitation électrique et thermique de la partie du rhombencéphale comprise entre la fossette inférieure et le milieu de l'aile grise réagit à l'excitation thermique et électrique par une sudation profuse et par une baisse de la température ; cette action ne se produit plus après atropine. De même la zone située entre le milieu de l'aile et le *calamus scriptorius* soumise aux mêmes excitations réagit par de l'hyperthermie et celle-ci ne se produit plus après administration d'ergotamine.

La question de la fièvre et de la thermorégulation a fait l'objet à la dernière réunion des pharmacologues allemands d'un rapport de Freund (3), concernant la question théorique de l'action hyperthermique des diverses substances comme le tétrahydronaphtylamine, la caféine, l'adrénaline, la cocaïne et même les amino-acides, notamment ceux qui possèdent un noyau phénolique.

A la liste ci-dessus des substances hyperthermisantes sont venus s'ajouter divers nitrophénols dont l'étude a été entreprise d'une part par Heymans, d'autre part par Magne, Mayer et Plantefol. Ces derniers (4) ont pu établir que le paranitrophénol provoque chez le chien une hyperthermie d'origine périphérique avec augmentation du métabolisme et des combustions. Les deux autres isomères, l'ortho et le méta, non seulement ne possèdent pas cette propriété, mais fonctionnant comme antithermiques ou comme méthémoglobinisants. Heymans et ses collaborateurs (5) ont montré que l'α-dinitro-naphtol provoque chez le pigeon des phénomènes d'hyperthermie dont la nature exclusivement périphérique a pu être mise en évidence.

Parmi les nouvelles substances antithermiques, une seule a été introduite en thérapeutique : l'amatine, qui est l'acétylmétacrésotinique, c'est-à-dire un homologue de l'aspirine. Cette substance cristallisée (F. 138°) est très peu soluble dans l'eau et s'administre comme l'aspirine à la dose de 50 centigr. Elle est douée comme celle-ci de propriétés à la fois analgésiques et antithermiques. Thorp (6) a breveté une phénacétine dans laquelle l'éthyle est remplacé par un isopropyle.

VIII. — Poisons excito-sympathiques (7).

I. Système nerveux sympathique. — Dans une récente revue générale, Asher (8) étudie le lieu et le mode d'action du sympathique dans ses effets somatiques. Il admet que le sympathique est un agent activant le fonctionnement musculaire et glandulaire. Cependant le système nerveux ne manifeste ses effets directement sur le muscle que lorsque celui-ci est en état de fatigue (9), comme s'il existait alors dans ce muscle une substance chimique qui manque dans le muscle normal. De même le sympathique agit sur certaines glandes endocrines, comme la thyroïde et les surrénales, mais surtout si l'on exige un travail supplémentaire de ces organes. Enfin, Asher rappelle que les deux systèmes,

(1) Fourneau (E.) et Samdahl (B.), *Bull. Soc. chim.*, XLVII, p. 1003.

(2) Bun Ichi, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CLIII, 257.

(3) Freund (H.), *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CLVII, 41.

(4) Magne Mayer, (A.) et Plantefol, *Ass. des phys. de langue franç.*, V° réunion, 20 mai 1931.

(5) Heymans (C.) et Van Vytvanck. *Comp. Rend. Soc. Biol.*, 1930, CIII, p. 29.

(6) *Br. amér.* 1793030. *Chem. Absl.* XXV, 1931, 2245.

(7) Les poisons excito-parasympathiques seront étudiés dans la revue de 1932.

(8) Asher, *Klin. Woch.*, 1931, X, 865.

(9) H. Charlet. *Zeits, Biol.*, 1930, XC, 299.

sympathique et parasympathique, agissent vis-à-vis des poisons spécifiques suivant l'état physico-chimique du milieu. C'est ainsi que par addition de sels biliaires à un liquide de perfusion, on peut sur le cœur de grenouille inverser l'action des paralysants, soit du parasympathique comme l'atropine (1), soit du sympathique comme l'ergotamine, alors que l'action des excitants de ces appareils n'est sensiblement pas modifiée.

II. Substances sympathicomimétiques. — Depuis que Barger et Dale ont désigné sous le nom générique de sympathicomimétiques les substances provoquant comme l'adrénaline les mêmes effets physiologiques que l'excitation du sympathique, la plupart des auteurs ont cherché à démontrer le mécanisme de l'action de toutes ces substances en étudiant, comme l'avaient fait Barger et Dale eux-mêmes, leur comportement après ergotoxine ou comme on l'a fait dans la suite après ergotamine ou yohimbine. D'autre part, Tainter (2) ayant montré que certaines substances de ce groupe sont à la fois inversées par l'ergotamine et renforcées par la cocaïne, tandis que d'autres produits ne sont ni inversés par les alcaloïdes de l'ergot ni augmentés par la cocaïne, crut que ces deux caractères qu'il pensait être corrélatifs pouvaient être suffisants pour différencier deux groupes de substances, les sympathicomimétiques et les pseudosympathicomimétiques.

Tout récemment, Raymond-Hamet (3) signale que la corrélation de ces deux caractères n'est pas absolument générale et que, pour certaines substances qu'il a étudiées, on peut trouver les diverses combinaisons possibles de ces deux actions. C'est ainsi que : 1° la noradrénaline et la nordioxyéphédrine étudiées également par Schaumann (4) n'ont pas leurs effets hypertenseurs inversés par l'ergot ou la yohimbine, tandis qu'ils sont renforcés par la cocaïne ; 2° la paraoxyéphédrine est inversée par la yohimbine et diminuée par la cocaïne ; 3° le sympathol ou méthylaminométhylparaoxyphénylcarbinol OHC^6H^4 $CHOH.CH^2.NHCH^3$ étudié également par Tainter (5) n'est ni inversé par la yohimbine ni renforcé par la cocaïne ; 4° la dioxyéphédrine (6) enfin comme l'adrénaline est inversée par la yohimbine et renforcée par la cocaïne. Poursuivant cette étude, Raymond-Hamet (7), par une technique particulière, a pu distinguer dans l'action hypertensive de ces substances, l'action sur les terminaisons du sympathique (action adrénalinique) et l'action sur les ganglions du système autonome (action nicotinique). On peut, suivant les degrés de ces deux actions, répartir les amines sympathicomimétiques en une série commençant à l'adrénaline et finissant à l'hordénine dont l'action nicotinique est extrêmement forte.

III. Ephédrine. Action physiologique. — L'étude du mécanisme de l'action de l'éphédrine poursuivie par C. Heymans (8) a montré que cette substance, comme l'adrénaline, ne possède pas d'action directe sur les centres vaso-régulateurs, mais que l'hypertension artérielle qu'elle provoque déclenche au niveau du sinus carotidien des excitations qui par voie réflexe produisent des effets vaso-dilatateurs et cardio-inhibiteurs. De son côté, Tainter (9) a constaté la non-sensibilisation de l'éphédrine par la cocaïne et classe l'éphédrine dans les substances pseudosympathicotropes ; mais Raymond-Hamet (10), qui a examiné l'action de l'éphédrine chez le chien yohimbinisé ou ergotaminisé, signale que, dans ces conditions, l'action vasoconstrictive rénale est supprimée tandis que les effets hypertenseurs ne sont pas inversés.

L'étude comparative des effets physiologiques de l'éphédrine, de ses isomères, et de l'adrénaline a été poursuivie par de nombreux auteurs qui ont examiné, non seulement leur action cardiaque d'une part sur le cœur de grenouille (11) avec ou sans addition de sels de calcium et de potassium (12), d'autre part sur le cœur de chien normal (13) ou chloroformé (14), mais aussi leurs effets diurétiques (15) qui sont suivis d'une élimination plus grande d'urée, leur action sur l'utérus isolé, sur la vésicule biliaire (16), sur l'uretère (17), sur l'intestin (18), sur les bronchioles (19) ou encore sur les poumons isolés de cobayes sensibilisés à l'ovalbumine (20). Quant aux toxicités relatives des divers isomères, elles ont été étudiées par C. Pak et E. Read (21) et par Chen (22).

Enfin une excellente revue générale des effets thérapeutiques et pharmacodynamiques de l'éphédrine et des constituants du Ma Huang nous a été donnée par K.-K. Chen et C.-F. Schmidt (23).

IV. Homologues de l'éphédrine. — MM. Four-

(1) *Paris méd.*, 1928, p. 538.
(2) TAINTER (M.-L.), *Amer. Journ. of phys.*, 1929, XC, 336.
(3) RAYMOND-HAMET, *C. R. Ac. sc.*, 1930, CXCI, 869; 1931, CXCII, 300 et 450.
(4) SCHAUMANN, *Archiv. exp. Path. Pharm.*, 1930, CLVII, 114.
(5) TAINTER et SEIDENFELD, *Journ. pharm. exp. thér.*, 1930, XL, 2342.
(6) SCHAUMANN, *loc. cit.*
(7) RAYMOND-HAMET *C. R. Ac. sc.*, CXCII, 1931, 1291.

(8) HEYMANS (C.), *Arch. inter. pharm. et thér.*, 1929, XXXV, 307.
(9) TAINTER, *Journ. pharm.*, 1929, XXXVI, 569.
(10) RAYMOND-HAMET, *Rev. de pharm. et de thér. exp.*, 1930, I, 331.
(11) MINTJUAN, *Ding. Zeits. ges. exp. Med.*, 1930, LXV, 547.
(12) SALANT et VOGT, *Proc. Soc. exp. biol.*, 1929, XXV, 680.
(13) COELHO, *C. R. Soc. biol.*, 1928, XCIX, 1525 ; 1929, C, 518.
(14) LA BARRE, *Ann. et Bull. Soc. roy. med. bel.*, 1928, LIX, 67.
(15) PAK (C.) et READ (E.), *Chinese Journ. physiol.*, III, 1929, p. 287.
(16) LILJESTRAND, *Chinese Journ. physiol.*, III, 1929, p. 249.
(17) ROTH, *Proc. exp. biol.*, XXVII, 1929, 18.
(18) REINITZ, *Skand. Arch. Phys.*, 1929, LVII, 138.
(19) SWANSON, *Journ. pharm.*, 1929, XXXVI, 541.
(20) WARNANT, *Arch. int. pharm.*, XXXVII, 1930, p. 61.
(21) PAK (C.) et READ (B.-E.), *Chinese Journ. phys.*, III, 1929, 81-92.
(22) CHEN, WU et HENRIKSEN, *The Journ. of pharm. and exp. thér.*, 1929, p. 363.
(23) CHEN et SCHMIDT, *Médecine*, IX, 1930.

neau et Firmenich (1) ont préparé, d'une part, les homologues supérieurs de l'éphédrine C^6H^5 CHOHCH (R)NHCH^3 dans lesquels R = C^2H^5, C^3H^7 iso ; d'autre part des aminoalcools isomères de l'éphédrine, dont la fonction alcool est primaire et dont la fonction amine est au voisinage du noyau. Tous ces produits ont une action hypertensive plus faible que celle de l'éphédrine.

Divers auteurs ont poursuivi l'étude pharmacodynamique de la phényléthanolamine (2), de la noréphédrine C^6H^5CHOHCH^2. NH^2 dont les propriétés vaso-constrictives se rapprochent comme intensité et durée de celles de l'éphédrine racémique (3) et de leurs homologues. Dans cette série de formule générale Ar.CHOH.CH^2.NH^2 et dont certains termes avaient déjà été examinés (4), Hartung (5) a étudié systématiquement les substances pour lesquelles d'une part Ar = C^6H^5 ; R = C^2H^5 ; C^3H^7n ; C^4H^9n ; C^6H^{13}n, et d'autre part Ar = C^6H^4 CH^3 et R = CH^3 ou C^2H^5 ; il a pu conclure 1° que l'action hypertensive maximum s'observe pour R = C^2H^5 ou C^3H^7 ; 2° que la toxicité augmente quand on allonge la chaîne ; 3° que la méthylation au noyau diminue l'action hypertensive.

On a préparé d'autre part (6) des isoéphédrines à fonction alcool tertiaire C^6H^5 (R) COH.CH^2. NHCH^3 et des isoéphédrines C^6H^5 (R) COH.CH^2. NH^2 pour lesquels R = CH^3, C^2H^5. Seul le dérivé C^6H^5 (CH^3) COH. CH^2. NH^2 a une action hypertensive rappelant celle de l'éphédrine.

D'autre part, Cherbuliez (7) a préparé et étudié des dérivés dont la constitution est voisine de celle de l'éphédrine et répondant à la formule générale C^6H^5.CHOH.CH (NHCH^3) CH^{2}OR dans laquelle R = H, CH^3, C^2H^5, C^3H^7 ou C^4H^9. L'action sympathomimétique ne se manifeste sensiblement que pour le dérivé R = CH^3, mais elle est plus faible que pour l'éphédrine. Le même auteur a étudié les dérivés C^6H^5CH (OCH^3). CH (NH. CH^3). CH^{2}OH qui sont sans action sur la pression artérielle. Ainsi l'introduction d'une fonction alcool primaire en position gamma diminue notablement l'action hypertensive de l'éphédrine, conclusion qui ressort également des travaux de Fourneau et Firmenich (*loc. cit.*).

IX. — Digitaliques.

I. Glucosides digitaliques. — 1° **Digitalis purpurea.** — L'étude pharmacodynamique des glucosides et des génines de la digitale purpurea a été poursuivie par divers auteurs. Mansfeld et Horn (8) ont montré que sur le sinus du cœur de grenouille, la gitaline est moins toxique que l'infusé de digitale utilisé à la même concentration. La toxicité de la bigitaligénine (9) déterminée par la méthode de Hatcher appliquée au chien s'est montrée seulement quatre fois plus faible que celle de la digitaline cristallisée naturelle.

2° **Digitalis lanata.** — On sait, d'après les travaux de Smith (10) et de Wokes (11), que la *D. lanata* autrichienne possède une activité trois à quatre fois supérieure à celle de l'étalon international de digitale. Pour Welti (12), qui a étudié la toxicité et l'action pharmacodynamique de la poudre américaine de *D. lanata*, il n'existe pas qualitativement de notables différences entre cette drogue et la poudre officinale.

Smith (10) a extrait le premier de la *D. lanata* un glucoside cristallisé (F. 265°) de formule $C^{41}H^{64}O^{15}$ auquel il a donné le nom de digoxine et dont la toxicité, déterminée par Trevan sur la grenouille par la méthode de Trevan et Boock, s'est montré, être les 28 centièmes de celle de l'ouabaïne. Peu après Mannich (13) a extrait de la *D. lanata* quatre glucosides différents, la lanadigine cristallisée (F. 245°) et trois autres glucosides qu'il a numérotés 2, 3 et 4 et dont le troisième paraît être identique à la *digitalinum verum* ou digitaléine retirée des graines de *D. purpurea*. L'action pharmacodynamique de ces substances a été étudiée par Merz (14) qui en a fixé la concentration minimum active et qui de plus a constaté que sur le cœur isolé de grenouille, la lanadigine et le glucoside III sont plus facilement éliminables par lavage que les deux autres glucosides. D'autre part, les génines obtenues à partir de ces glucosides sont nettement différentes des génines de la *D. purpurea*. Plus récemment encore, MM. Perrot, Bourcet et Raymond-Hamet (15) ont isolé de *D. lanata* un glucoside, la dilanine qui d'après eux est différente de la digoxine de Smith et des glucosides de Mannich ; cette dilanine est plus toxique pour le chien par la perfusion intraveineuse lente que la digitaline cristallisée.

3° **Préparations diverses.** — La préparation

(1) Fourneau et Firmenich, *Bull. Soc. chim. France*, XLVII, 1930, 894.
(2) Tainter, *Journ. pharm. exp. thér.*, XXXVI, 1929, 29. — Chen, Wu et Henriksen, *loc. cit.*
(3) Hartung et Munch, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, LI, 1929, 2262. — Chen, Wu, Henriksen, *loc. cit.* — Jeanne Lévy, *C. R. S. B.*, CVI, 1931, p. 548 et 552.
(4) Tiffeneau, Jeanne Lévy et Boyer, *Paris méd.*, XVIII, 1928, 37.
(5) Hartung, Munch, Decker, Grossley, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, LII, 1930, 3317-3322.
(6) Jeanne Lévy et Mme Sergent-Montsarrat, *Paris méd.*, XXI, 1931, 148.
(7) Cherbuliez, *Helv. Chim. Act.*, 1931, XIV, 186.
(8) Mansfeld et Horn, *Archiv. exp. Patho Pharm.* CXLVI 1922, p. 46.
(9) Jeanne Lévy et Cahen (R.), *Bull. Sc. pharm.*, 1931, XXXVIII, p. 23.
(10) Smith, *Journ. Chem. Soc.*, 1930, 508-10 et 2753.
(11) Wokes, *Quat. Journ. of Pharm. and pharm.*, 1929, II, 292-298.
(12) Welti, *Arch. inter. de pharm. et thér.*, 1930, CXXXVII, 250.
(13) Mannich, *Pharm. Zentralh.*, 1930, LXXI, 615. — Mannich, Mohs et Maub, *Ber. deutsch. Pharm.*, 268, 1930, 453.
(14) Merz, *Arch. exp. Path. und Pharm.*, 1930, CLVI, p. 277.
(15) Perrot, Bourcet, Raymond-Hamet, *C. R. Ac. de méd.*, 1930, CIV, 303-309 ; *Bull. Sc. pharm.*, 1931, XXXVIII, p. 7.

d'infusés stables de digitale préoccupe toujours les pharmacologues ; quelques-uns ont préconisé l'addition à ces infusés soit de sulfate de cuivre (1), soit de chloroforme et de thymol (2). Il ne semble pas qu'on ait tenté jusqu'ici de préparer des dérivés acylés des génines des glucosides digitaliques ; on a réalisé cette acylation pour la K. strophantidine, et les dérivés ainsi obtenus ont fait l'objet de divers brevets (3).

II. **Action physiologique des glucosides digitaliques.** — Un certain nombre d'actions physiologiques générales ou particulières des digitaliques et surtout de l'ouabaïne ont été envisagées. Raymond-Hamet (4) montre que l'ouabaïne qui contracte l'intestin isolé, action attribuée à une excitation parasympathique par P. Weger (5), car elle renforce l'effet des poisons parasympathiques, relâche et inhibe l'intestin *in situ* ; d'ailleurs, la musculature circulaire peut reprendre ses mouvements si la perfusion d'ouabaïne dans la veine s'effectue lentement, pour être ensuite à nouveau inhibée ; on peut ainsi réaliser alternativement l'un et l'autre phénomène, action et inhibition.

Gold et Edwards (6) ont étudié l'action de l'ouabaïne sur le cœur au cours de l'hypercalcémie provoquée soit par administration de chlorure de calcium, soit par injection d'hormone parathyroïde. Dans le premier cas, le cœur répond plus facilement à l'ouabaïne, la dose mortelle minimum est diminuée d'un quart ; dans le second cas, les résultats sont irréguliers. Au contraire, l'action de la strophantine est diminuée chez les animaux en hyperthermie (7). Cette action, qui d'après les auteurs n'est pas due à une diminution de l'excitabilité cardiaque, aurait sa cause dans une rétention de la strophantine dans les tissus. Les expériences peuvent en partie rendre compte de l'inaction des faibles doses de digitale chez les fébricitants.

On a vérifié que la strophantine et la quinidine agissent sur les secousses fibrillaires de la langue après section de l'hypoglosse comme sur la fibrillation cardiaque, la quinidine diminuant la fibrillation, la strophantine l'augmentant (8).

D'autre part, Otto (9) a montré que l'ouabaïne à forte dose, comme d'ailleurs le chlorure de baryum, produit chez le chien vagotomisé un empêchement à la fibrillation par excitation mécanique du myocarde. L'application de strophantine sur la surface du cortex provoque du clonus et des convulsions épileptiformes généralisées en six minutes ; il en est de même pour la théine et la nicotine (10).

Quelques associations médicamenteuses du groupe de la digitale (11), strophantus, strophantine, digitoxine, cymarine, teinture, ont été étudiées ; ces médicaments, qui sont équivalents au point de vue pharmacologique, produisent par leur association des actions renforcées. D'autres associations telles que cardiazol et digitoxine, cardiazol et strophantine, n'ont, d'après Nyari (12), aucune action synergique.

III. **Essais biologiques des digitaliques.** — 1° **Glucosides digitaliques.** — Parmi les essais biologiques des glucosides digitaliques, notons le dosage basé sur l'action émétique de la digitale chez le pigeon, méthode décrite par Hanzlik (13), préconisée par Tainter et étudiée tout récemment par Burn (14) qui la considère de valeur égale aux méthodes utilisant la grenouille et le chat.

Des méthodes déjà connues, ou de nouvelles méthodes appliquant des tests bien étudiés sont utilisées pour l'estimation des digitaliques. Stasiak et Boray (15) comparent la méthode du sinus de grenouille de Mansfeld et Horn à la méthode de perfusion lente chez le chat.

Hammer (16) dose les teintures de digitale par la méthode de Straub. Mac Donald et Schlapp (17) utilisent pour les dosages des digitaliques le « spinal chat ».

2° **Ouabaïne et strophantus.** — La détermination des constantes chimiques et physiques de l'ouabaïne et de sa toxicité au point de vue de son utilisation comme standard a été effectuée par Schwartze, Hamm et Keenan (18), ainsi que par Jeanne Lévy et R. Cahen (19) et par Burn et Singh Grewal (20).

La valeur des diverses teintures de strophantus par rapport à l'étalon d'ouabaïne a été effectuée soit en Angleterre par Burn et Singh Grewal (*loc. cit.*), soit en Amérique par Edmunds (21) et Rowe (22), soit enfin en France par Jeanne Lévy et R. Cahen (*loc. cit.*). De ces différents dosages, il semble résulter qu'un centimètre cube de teinture de strophantus, qui équivaut en moyenne à 8 milligrammes d'ouabaïne par la méthode d'une heure sur la grenouille (méthode officielle U. S. P. X.), équivaut à environ

(1) ALBERT, *Apoth. Ztg.*, 1930, XLV, 288.
(2) FRANK WOKES et ELPICHICK (C.-K.), *Quat. Journ. pharm.*, 1930, III, 73-5.
(3) SCHERING et KAHLBAUM, Brevet allemand 512.336.
(4) RAYMOND-HAMET, *C. R. Ac. sc.*, CXC, 1930, p. 134.
(5) WEGER, *Skand. Arch. Phys.*, 1929, LV, 111-130.
(6) GOLD (H.) et EDWARDS (D.), *Amer. Hea Journ.*, 1927, III, 6.
(7) HERZOG (H.) et SCHWARZ (H.), *A. e. P. P.*, 1930, CLI, 12-21.
(8) BUCHLINDER, *Amer. Journ. phys.*, XCI, 1930, 654.
(9) OTTO, *Proceed. Soc. exp. biol. med.*, 1928, XXVI, 201.
(10) RIZZOLI, *Arch. farm.*, 1929, XXVIII, 16-31.
(11) GATTY, KOSTYAL et OBTULOWICZ (M.), *Bull. int. Acad. pol. Soc.-Cracov.*, 1929, p. 229-236.
(12) NYARI, *Arch. exp. Path. und Pharm.*, 1929, CXLVI, 249.
(13) HANZLIK, *Journ. pharm. exp. ther.*, 1929, XXXV, 363.
(14) BURN, *Journ. pharm. and. exp. ther.*, 1930, XXXIX, 221.
(15) STASIAK et ZBORAY, *Mag. Gyog. Tars. Ert.*, 1929, V, 400.
(16) HAMMER, *Svensk. Farm: Tids.*, 1928, XXXII, 497.
(17) MAC DONALD et W. SCHLAPP, *Pharm. Journ.*, 125-99.
(18) SCHWARTZE, HAMM et KEENAN, *Journ. pharm.*, 1929, XXXVI, 481.
(19) JEANNE LÉVY et CAHEN, *loc. cit.*
(20) BURN et SINGH GREWAL, *Quat. Journ. of pharm.*, XI, 1929, 404.
(21) EDMUNDS, LOWELL et BRADEN, *Journ. Amer. pharm. Ass.*, 1929, XVIII, 338.
(22) ROWE, *Journ. Ph. Ass.*, 1930, XIX, 563.

$4^{mg},5$ d'ouabaïne par la méthode de perfusion lente chez le chat et à 3 milligrammes par perfusion lente chez le chien.

IV. **Digitaliques mineurs.** — 1° *Scille.* — L'étude pharmacodynamique des scillarènes A et B et de leur génine, la scillaridine, est poursuivie par divers auteurs (1). En particulier Dubinskaja (2) a montré que de faibles doses de scillarène augmentent la co ductibilité cardiaque avec dilatation des vaisseaux périphériques ; au contraire, de fortes doses provoquent une forte augmentation de la pression sanguine par contraction des vaisseaux périphériques. La toxicité des scillarènes A, B et C, et des teintures de scille a été déterminée par perfusion lente chez le chien (Jeanne Lévy et R. Cahen, *loc. cit.*).

2° *Adonis vernalis.* — Hermann, Jourdan, Ribère et Malmejac (3) ont comparé l'adonidine et l'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis* au point de vue de leurs actions sur le système cardio-vasculaire et sur les reins. Faguet (4) a étudié l'action cardiaque des deux glucosides extraits par L.-J. et F. Mercier, l'adonidoside et l'adonivernoside.

3° *Uzara.* — Raymond-Hamet (5), qui avait déjà montré que l'action intestinale de l'uzara et des digitaliques est identique, a pu prouver que, comme tous les digitaliques, cette substance provoque chez le chien et par voie intraveineuse tout d'abord de la bradycardie qui disparaît par vagotomie, puis une pseudo-inexcitabilité du vague cardiaque, et enfin la mort avec des symptômes identiques à ceux produits par l'ouabaïne. Plus récemment, Otto Gessner (6) a étudié l'action de l'uzarone, préparation alcoolique d'uzara à 25 p. 100, et des deux glucosides de l'uzara, l'uzarine et l'uzarène, ainsi que leurs génines respectives, l'uzaridine et l'uzarénine. Ces glucosides ainsi que l'uzaridine ont par voie intraveineuse une action cardiaque manifeste ; mais par administration orale, cette action est très faible. L'auteur indique que le point d'attaque principal de l'uzara est le muscle lisse ; à faibles doses, les glucosides de l'uzara stimulent les muscles lisses et à fortes doses ils provoquent une paralysie réversible de la musculature. L'uzara influence également les terminaisons du système nerveux sympathique qu'il sensibilise à l'action de l'adrénaline.

4° *Sarmentocymarine et allocymarine.* — Jacobs et Heidelberger (7) ont extrait du *Strophantus sarmentosus* la sarmentocymarine qui fournit une aglycone, la sarmentogénine, dont l'histoire paraît calquée sur celle des génines dérivées des autres glucosides strophantiniques. Jacobs (8) a, d'autre part, isolé par fermentation de la cymarine un nouvel isomère, l'allocymarine qui par hydrolyse fournit l'allostrophantidine.

5° *Périplocine et antiarine.* — Mc Keit (9) a fait une étude complète de l'action pharmacodynamique et toxique de la périplocine qui produit sans excitation du centre, du vague, une augmentation de la pression artérielle plus prolongée que celle produite par les autres digitaliques. L'étude comparative de l'antiarine et des divers digitaliques cardiaques, scillarène, adonidine, strophantine, apocynine, a été effectuée par Gremels (10) sur la préparation isolée cœur-poumon-rein.

(1) BRANISTEANU, *Presse méd.*, 1929, XXXVII, 1170. — W. GRAF, *H. e. P. und P.*, CXI, 355, 79. — BLEICHER, *Presse méd.*, 1931, p. 333.

(2) DUBINSKAJA, *Journ. exp. biol.*, CXXXII, 1928, 33.

(3) HERMANN, JOURDAN et RIBÈRE, *Arch. inter. de pharm. et de thér.*, 1930, XXXVII, 115. — HERMANN et JOURDAN, *C. R. Sc. biol.*, 1929, CI, 102. — HERMANN et MALMEJAC, *C. R. Soc. biol.*, CI, 101, 1929.

(4) FAGUET, *Bull. gén. thér.*, 1929, CLXXX, 72.

(5) RAYMOND-HAMET, *C. R. Ac. sc.*, 1928, CLXXX, 397 et 971 ; *Rev. de pharm. thér. exp.*, 1929, I, 212.

(6) OTTO GESSNER, *A. e. P. P.*, 1930, CXLVIII, 342 et 353.

(7) JACOBS et HEIDELBERGER, *Journ. biol. Chem.*, 1929, LXXXI, 765-769.

(8) JACOBS, *Journ. biol. Chem.*, 1930, LXXX, VIII 519.

(9) MC KEIT, *Journ. pharm. and exp. ther.*, 1926, XXVII, 449.

(10) GREMELS, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, CLVII, 92-93.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Traitement de l'intoxication mercurielle par l'hyposulfite de soude.

PODESTA et TORVISO (*Semana medica*, 1er janvier 1931) rapportent 21 cas d'empoisonnement par le sublimé. Aux thérapeutiques classiques, ils ont ajouté d'une part des laxatifs antispasmodiques, qui débarrassent l'intestin constipé malgré les apparences d'un syndrome dysentérique, et d'autre part des injections intraveineuses d'hyposulfite de soude ; la solution variait de 20 à 40 p. 100 ; on injectait 20 centimètres cubes à la fois et l'on répétait l'injection tous les jours ou plusieurs fois par jour, car ce sel s'élimine très rapidement (plus de la moitié en quatre heures). Des 21 malades, 9 ont été guéris, 8 sont morts, 4 n'ont pu être suivis assez longtemps. Il ne paraît pas certain que l'hyposulfite de soude ait été le seul facteur de la guérison, mais son emploi n'a déterminé aucun inconvénient.

JEAN FLEURY.

Action de la vitamine B et de l'insuline sur les troubles du métabolisme hydrocarboné dans l'avitaminose B.

Une série déjà longue de travaux a montré que l'avitaminose B s'accompagnait de profondes modifications du métabolisme des hydrates de carbone : le béri-béri est d'autant plus grave et plus précoce que l'animal reçoit plus d'hydracarbones et l'élévation de leur taux dans l'alimentation accroît le besoin de vitamine B ; il existe, d'autre part, une diminution de la tolérance pour les hydrates de carbone, de l'hyperglycémie précédée d'une phase d'hypoglycémie, la glycosurie provoquée, une diminution considérable du glycogène hépatique et musculaire, une augmentation de l'acide lactique urinaire ; ces troubles diffèrent du diabète par l'absence de glycosurie spontanée et d'acidose.

Des expériences de COLLAZO E PI-SUÑER BAYO (*Revista Medica de Barcelona*, février 1931) confirment

l'existence de ces troubles humoraux chez les pigeons soumis à un régime carencé en vitamine B; ils constatent : une forte diminution du glycogène musculaire et surtout hépatique et dans le sang une diminution du glutathion, une augmentation de l'acide lactique, de l'acide phosphorique et du sucre. La vitamine B (autolysat de levure de bière) rétablit généralement les valeurs normales et guérit la maladie; le précipité par l'acide chlorhydrique de cet autolysat possède ces propriétés à un haut degré de concentration.

L'insuline régularise l'état humoral, avec une efficacité bien moindre que celle de la levure de bière, et n'empêche pas la mort des animaux. Elle exerce là son action habituelle sur les hydrocarbones, mais ne se confond aucunement avec la vitamine B, comme certains auteurs avaient essayé de le soutenir.

JEAN FLEURY.

Le rhumatisme mélitococcique primitif.

Les algies constituent un symptôme à peu près constant de la fièvre de Malte. Dans quelques cas, elles apparaissent comme le signe essentiel d'un état morbide mal caractérisé dont la nature mélitococcique ne se dévoile que plus tard. RAMON CIRERA Y VOLTA (*Revista Medica de Barcelona*, février 1931) rapporte 6 cas d'algies rhumatismales primitives, de type variable : arthralgie, aspect de tumeur blanche, sciatique par spondylite. Le signe qui permet de les rattacher à la fièvre de Malte est une splénomégalie lisse, douloureuse à la palpation et à la percussion; le séro-diagnostic en confirme la valeur. Le traitement employé avec succès consista en vaccins biliés spécifiques (*Domingo*) ou injections intraveineuses d'uroformine iodée ou de néosalvarsan à petites doses.

JEAN FLEURY.

La formule leucocytaire du nouveau-né.

D'assez nombreux travaux ont été consacrés à la formule leucocytaire du nouveau-né normal et du prématuré. FABERI (*Il Lattante*, novembre 1930) a repris cette étude à différentes points de vue.

Il constate tout d'abord, conformément à l'opinion générale, qu'il existe de nombreuses variations individuelles et que les chiffres des différents leucocytes oscillent dans de fortes proportions d'un sujet à l'autre. Cependant, une tendance générale est partout constatée : les neutrophiles varient de 60 à 80 p. 100 à la naissance, de 23 à 42 p. 100 le sixième jour; inversement, les lymphocytes augmentent dans la même proportion. Chez 6 prématurés de sept à huit mois, les polynucléaires sont seulement de 25 à 38 p. 100 le jour de la naissance, mais ils diminuent aussi, irrégulièrement toutefois, et on les trouve entre 17 et 30 p. 100 le sixième jour; les lymphocytes augmentent d'autant.

Comme expliquer une inversion de la formule leucocytaire et si rapide ? Se fondant sur les propriétés différentes des leucocytes (ferments protéolytiques des granulocytes, ferments lipasiques des lymphocytes), nombre d'auteurs ont invoqué l'influence de l'alimentation. Or Faberi trouve la même inversion chez les enfants privés de lait pendant deux ou trois jours, et chez ceux qui sont soumis soit à une eau lactosée à 10 p. 100, soit à l'eau albumineuse à 5 p. 100, soit à une émulsion de beurre de vache à 6 p. 100. Il note seulement chez les enfants soumis à un régime albumineux une tendance inconstante à l'augmentation des éosinophiles. Bergel l'avait déjà constatée et y voyait une manifestation d'anaphylaxie L'alimentation ne peut donc expliquer l'inversion de la formule leucocytaire que l'on observe couramment chez les nouveau-nés. L'auteur se propose de revenir sur cette question.

JEAN FLEURY.

Quinidinothérapie intraveineuse dans les tachycardies paroxystiques.

PADILLA et CASSIO (*Semana medica*, 6 novembre 1930) rapportent deux cas de tachycardie paroxystique qui. après échec des moyens classiques de traitement, ont été guéris en quelques secondes par l'injection intraveineuse de 0gr,50 de sulfate de quinidine dissous dans 10 centimètres cubes d'eau physiologique. Ces injections n'ont présenté aucun inconvénient.

JEAN FLEURY.

Images radiographiques des tumeurs intracraniennes chez les enfants.

G.-M. REVIGLIO (*Clinica e Igiene infantile*, novembre 1930) classe ces images en signes directs, résultant de la teneur du calcium de la tumeur, et en signes indirects dus à l'augmentation de la pression intracranienne. Toutes les tumeurs cérébrales peuvent être assez riches en sels de chaux pour déterminer une ombre sur les clichés : tuberculomes, gliomes et surtout gliomes kystiques, kystes parasitaires, angiomes, adénomes, mais surtout chez l'enfant les tumeurs congénitales d'origine pharyngienne, dites tumeurs de la poche de Rathke : leurs calcifications constituent des nodules de dimensions et de forme très variables.

Les signes indirects qui se manifestent plus souvent chez l'enfant que chez l'adulte sont les suivants : aspect cérébriforme des os du crâne, écartement des sutures et déformations du crâne, accentuation des sinus veineux, dilatation des canaux du diploé, altérations de la selle turcique.

En outre, la tumeur peut déterminer localement des signes indirects : à son voisinage l'os peut proliférer et cette hyperostose ne sera pas toujours facile à distinguer d'une lésion syphilitique; on peut trouver des images localisées de déformation osseuse, déhiscence de la suture, agrandissement des canaux du diploé. Ou bien il s'agira d'un processus destructif : agrandissement du trou auditif interne ou du canal optique, et surtout altérations bien étudiées de la selle turcique.

JEAN FLEURY.

Fracture de la selle et syndrome adiposo-génital post-traumatique.

A. POZZI (*Il Policlinico, sez. medica*, 1er mai 1931) rapporte l'intéressante observation d'un homme de quarante-huit ans qui, à la suite d'une chute sur la tête avec perte de connaissance, présenta au bout de quelques jours une baisse de la vue et surtout, au bout de deux mois environ, un affaiblissement général accompagné d'une augmentation progressive du poids qui, de 75 kilogrammes avant l'accident, passait à 87 kilogrammes au bout de quatre mois et atteignait 103 kilogrammes au bout de deux ans ; en même temps le malade constatait une disparition de l'appétit sexuel. Une radiographie du crâne montra l'existence d'un trait de fracture au niveau de la paroi antérieure de la selle turcique. Le

malade fut soumis à un traitement opothérapique hypophysaire qui fit passer le métabolisme basal de — 28 à + 19 au bout d'un mois et + 29 au bout de trois mois, et fit tomber le poids à 98 kilogrammes au bout de deux mois et 93 kilogrammes au bout de trois mois.

A la lumière de cette observation, l'auteur montre l'importance que peuvent avoir les cas de syndrome de Fröhlich post-traumatique pour l'étude du problème si complexe de la pathogénie des syndromes hypophysaires.

JEAN LEREBOULLET.

Volumineux kyste hydatique du cerveau.

F. GRAZIANI (*Il Policlinico, sez. pratica*, 13 mai 1931) rapporte le cas d'un malade de quatorze ans qui présentait des signes d'hypertension intracranienne avec stase papillaire, hémiplégie droite, hémiparésie du facial et de l'hypoglosse gauches, signe de Babinki du côté gauche ; la constatation d'un gros foie présentant une zone rénitente et d'une éosinophilie sanguine permettait de poser sans difficulté chez lui le diagnostic de kyste hydatique du foie et de considérer la tumeur cérébrale comme étant elle aussi d'origine échinococcique. Le liquide céphalo-rachidien était normal. Le malade mourut au bout de quelques jours, avant qu'on ait eu le temps d'intervenir ; l'autopsie montra, outre un kyste hydatique du foie, un volumineux kyste hydatique du volume du poing occupant le lobe occipital gauche et envahissant le lobe temporo-occipital, le lobe pariétal et atteignant en dedans la ligne médiane ; le cuneus, le ventricule gauche, les noyaux gris centraux étaient ainsi comprimés ou détruits ; il existait peu de réaction gliale de voisinage. L'auteur montre l'intérêt chirurgical qu'aurait présenté, dans un tel cas, un diagnostic précoce.

JEAN LEREBOULLET.

Les lésions cérébro-méningées à la naissance.

R. WAITZ (*Thèse Paris, Doin*, 1931) établit, en se basant sur une statistique très étendue, la fréquence des hémorragies cérébro-méningées à la naissance, les circonstances de leur production et leur évolution anatomique. Il apporte des données nouvelles sur l'étude histologique de ces lésions, les modifications correspondantes du liquide céphalo-rachidien, les conséquences du traumatisme obstétrical, dont les effets peuvent se faire sentir non seulement sur le système nerveux, mais encore sur les différents viscères.

Les quarante-deux vérifications anatomo-pathologiques pratiquées confirment les descriptions classiques en ce qui concerne les hémorragies cérébrales ou bulbo-médullaires ; mais les hémorragies méningées observées ont toujours été sous-arachnoïdiennes, et surtout Waitz souligne l'importance de lésions qui avaient été négligées dans les travaux antérieurs : vaso-dilatations, œdèmes, séro-albumineux, altérations choroïdiennes. Ces lésions sont l'amorce d'une méningite aseptique pour ainsi dire constante, qui résulterait de la transsudation dans les méninges des albumines sériques et qui atteint son maximum vers le huitième jour, laissant parfois derrière elle une pachyméningite albumineuse. Il peut exister d'autre part une encéphalite précoce d'origine obstétricale.

La ponction lombaire, faite systématiquement dès le premier jour de la vie, montre la fréquence des lésions méningées consécutives au traumatisme obstétrical : alors que la ponction lombaire reste blanche chez l'enfant normal pendant les premières semaines de la vie, elle a permis de retirer dans 17 p. 100 des cas un liquide céphalo-rachidien hyperalbumineux, riche en éléments cellulaires, fréquemment hémorragique ; les ponctions lombaires renouvelées en série ont montré chez ces enfants, pendant les deux à trois semaines qui suivirent la naissance, l'évolution d'une méningite aseptique à cellules épithélioïdes et à plasmocytes.

Les maladies maternelles et la syphilis ne jouaient dans l'étiologie des lésions cérébro-méningées des nouveau-nés, qu'un rôle extrêmement effacé : les cas observés relevaient habituellement de facteurs obstétricaux anormaux, et ces facteurs (lenteur de l'accouchement, souffrance fœtale, etc.) semblent plus à incriminer que l'intervention obstétricale qu'ils ont pu nécessiter. Pour Waitz, les différentes lésions cérébro-méningées observées relèvent des troubles circulatoires provoqués par la compression générale du fœtus sous l'influence de la contraction utérine, plutôt que d'un déplacement du liquide céphalo-rachidien ou d'une déformation de la boîte cranienne en rapport avec la contraction céphalique elle-même.

Au point de vue clinique, les lésions cérébro-méningées sont constantes dans la mort apparente des nouveau-nés, qu'il s'agisse de forme blanche ou de forme bleue ; elles sont à la base de l'état comateux des vingt-quatre premières heures. Les accidents secondaires apparaissant après un intervalle libre de deux à cinq jours (convulsions, tension de la fontanelle, vomissements, troubles thermiques transitoires) sont en rapport avec la méningite aseptique et non avec l'hémorragie méningée ; les troubles de la courbe pondérale, l'ictère, la cyanose permanente semblent surtout en rapport avec des lésions viscérales associées, elles aussi d'origine obstétricale.

Le pronostic immédiat est sérieux (mortalité de 18 p. 100), et il faut toujours craindre l'apparition ultérieure, parfois très précoce, d'encéphalopathies infantiles. Seule la ponction lombaire précoce et répétée semble diminuer la gravité des accidents secondaires, sans doute grâce à la soustraction du liquide irritant ; mais le traitement doit être avant tout prophylactique et est par conséquent du ressort de l'accoucheur.

Suivant l'expression de L. Ribadeau-Dumas qui a préfacé ce livre, il réalise une œuvre qui marquera dans l'histoire de la pathologie du nouveau-né ; bien des anomalies de l'enfance qui sont imputées à une cause vague (telle que débilité, faiblesse congénitale), restant trop souvent incompréhensibles parce que l'on manque de renseignements suffisamment précis sur les incidents qui ont marqué la naissance et les premiers stades de la vie.

F.-P. MERKLEN.

Albuminurie fonctionnelle.

R.-ST. PALMER (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 9 mai 1931) a suivi pendant plus de dix ans 169 malades atteints de cette variété d'albuminurie qu'on désigne sous les noms d'albuminurie fonctionnelle, intermittente, posturale, ou orthostatique, et a pu étudier avec soin leur fonctionnement rénal. Il conclut de cette étude que l'albuminurie fonctionnelle, qu'on observe chez les sujets jeunes du sexe masculin, ne présente aucune gravité, et que, dans la plupart des cas, on ne la constate plus au bout de huit ans. La comparaison avec un nombre égal de sujets sains montre que les diverses

infections se rencontrent dans la même proportion chez les sujets sains et ne jouent par conséquent aucun rôle dans la genèse de l'albuminurie. Les facteurs associés le plus fréquemment à l'albuminurie sont l'insuffisance pondérale et la notion d'affections vasculaires dans la famille ; les mauvaises positions semblent jouer, par contre, un rôle minime. La pathogénie de l'albuminurie fonctionnelle est loin d'être élucidée ; l'affection semble due à une cause locale et est peut-être le résultat d'une stase produisant de l'acidose au niveau du rein. L'auteur estime qu'il n'y a pas lieu de traiter de tels sujets et qu'il ne faut pas leur interdire un exercice physique normal.

JEAN LEREBOULLET.

Glycosurie bénigne.

L'étude de 91 cas de glycosurie bénigne a montré à H.-C. POWELSON et à R.-M. WILDER (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 9 mai 1931) que la glycosurie normoglycémique (ou glycosurie rénale) n'était pas une exception ; de tels malades, mis au traitement antidiabétique, perdent du poids et leurs forces, alors qu'ils se trouvent bien d'un régime normal. L'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire est un bon procédé pour les différencier des diabétiques vrais ; dans 32 glycosuries diagnostiquées par ce test comme étant des glycosuries normoglycémiques, le diabète ne s'était pas développé au bout d'un temps variant de un à douze ans. Cette glycosurie peut avoir un caractère familial, comme le prouve l'observation d'un famille dans laquelle la mère et six enfants étaient atteints. Les cas où s'observe une hyperglycémie alimentaire et les cas de *diabetes innocens* seront par contre traités comme des diabètes vrais jusqu'à ce qu'une longue observation ait fait la preuve de leur bénignité. Les glycosuries de la grossesse, quoique le plus souvent normoglycémiques, devront être surveillées attentivement, car elles peuvent être diabétiques. Il en est de même des glycosuries « saprémiques », telles que la glycosurie de la furonculose, dans lesquelles le test de l'hyperglycémie alimentaire sera fort utile. Enfin les auteurs remarquent que le diabète sucré vrai peut s'accompagner d'un abaissement du seuil rénal, qui augmente notablement les difficultés du traitement.

JEAN LEREBOULLET.

Hyperinsulinisme par adénome à cellules B du pancréas.

A.-D. CARR, R. PARKER, E. GROVE, A.-O. FISHER et S.-W. LARIMONE (*The Journ. of the American med. Assoc.*, 25 avril 1931) rapportent un nouveau cas d'hyperinsulinisme par tumeur des îlots de Langerhans du pancréas. Il s'agit d'un jeune homme de dix-sept ans qui présentait des attaques dont la symptomatologie rappelait les accidents d'hypoglycémie postinsulinique et qui étaient jugulées par l'administration de sucre. Pendant les crises, le taux de la glycémie était de 44 milligrammes pour 100 centimètres cubes. La répétition des crises, qui devenaient de plus en plus fréquentes, conduisit à une intervention chirurgicale qui permit l'ablation d'une petite tumeur bleuâtre et dure, encapsulée, située dans la partie supérieure du bord postérieur du corps du pancréas. Le malade sortit guéri, avec une glycémie normale. L'examen histologique de la pièce montra qu'il s'agissait d'un adéome provenant des cellules de Langerhans du type B ; le reste du pancréas était normal.

JEAN LEREBOULLET.

Le traitement des méningites par la voie intracarotidienne.

Après avoir montré dans une communication antérieure que, chez l'animal, on pouvait guérir la méningite expérimentale pneumococcique ou streptococcique par injection intracarotidiene bilatérale du sérum correspondant, associé à une substance antiseptique telle que l'optochine, J. A. KOLMER (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 25 avril 1931) a essayé cette méthode chez l'homme.

Il a traité ainsi plusieurs cas de méningites streptococciques, pneumococciques ou staphylococciques par des injections intracarotidiennes de sérum antimicrobien d'optochine ou d'une solution iodée ; il a pu guérir une méningite pneumococcique et une méningite staphylococcique. De même, dans un cas de méningite à méningocoques particulièrement sévère, l'emploi de cette méthode, associée à la sérothérapie intra-rachidienne, a été suivi de succès. Aussi l'auteur pense-t-il que le traitement par voie intracarotidienne, malgré ses difficultés, et à condition de répéter fréquemment les injections, peut donner d'heureux résultats dans nombre de méningites purulentes habituellement inaccessibles à la thérapeutique ; son efficacité est cependant encore limitée par la faible action bactéricide des sérums ou des composés chimiques dont nous disposons.

JEAN LEREBOULLET.

Eczéma infantile ; son traitement par un régime sans lait.

Après avoir montré les moyens thérapeutiques externes qu'on peut opposer à l'eczéma infantile, L. WEBL-HILL (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 13 avril 1931) en étudie la pathogénie.

Il montre le rôle important de la sensibilisation par les protéines, rôle que prouvent les cuti-réactions qui, si elles manquent souvent, donnent cependant parfois la clef du diagnostic et du traitement. En cas de régime lacté exclusif, il est certain que c'est le lait qui est à l'origine de l'eczéma ; sa suppression, comme l'a montré Blackfan en 1916, fait rapidement disparaître l'eczéma ; mais la difficulté consiste en l'obtention d'un régime sans lait bien toléré par l'enfant. L'auteur obtient un tel résultat par l'administration d'un composé à base de farine de soja ; il a pu le continuer pendant plusieurs mois et même parfois plus d'un an chez de nombreux enfants de plus de deux mois sans constater aucun trouble de la nutrition. On peut aussi employer avec succès le lait chauffé et homogénéisé préconisé par Variot, ou mieux le lait évaporé. L'auteur emploie ce dernier dans la plupart des cas et réserve le régime sans lait aux cas où la cuti-réaction aux protéines du lait est positive ou aux cas graves. Les résultats sont variables, et, à côté de guérisons très rapides, on peut observer des échecs complets ; si elle n'est pas toujours efficace, cette méthode représente cependant une arme fort utile contre cette affection si décourageante et encore si mal connue qu'est l'eczéma infantile.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5047-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

LE ROLE DE L'INFILTRATION SCLÉREUSE ET DE LA DÉGÉNÉRESCENCE PARENCHYMATEUSE DU FOIE DANS L'EXPLORATION CHROMAGOGUE DES CIRRHOSES

PAR

Noël FIESSINGER et **Henry WALTER**

La pratique de l'épreuve du rose bengale dans les hépatites scléreuses permet de constater des faits parfois assez troublants au point de vue de la valeur pronostique de ce test. D'une part, en effet, dans certains cas de cirrhose ascitique de type Laënnec, par conséquent à pronostic sérieux, on peut observer des taux de rétention de colorant proportionnellement peu élevés. Ces anomalies ont été signalées en Amérique surtout, où les tests aux colorants sont pratiqués sur une vaste échelle. D'autre part, et en opposition avec ces faits on peut parfois constater dans la cirrhose des taux rétentionnels élevés et qui pourtant n'impliquent pas toujours un pronostic immédiatement fatal. Ces derniers faits, à vrai dire, sont plus rares. Notre travail initial sur le rose bengale était basé sur un peu plus de 50 observations : 20 parmi celles-ci comportaient des taux très élevés, tous suivis de terminaison rapide, au point que nous avons pu conclure au pronostic fatal à brève échéance des taux rétentionnels au-dessus de 9. Un peu plus tard, dans la thèse de notre élève Jean Willemin (2), thèse basée sur plus de 200 observations, nous étions obligés à un peu plus de réserve : si presque tous les nouveaux cas observés de taux élevés avaient suivi la règle, deux pourtant faisaient quelque peu exception, puisque, quoique dans un état très grave, les deux malades avaient vécu plusieurs mois avec ces chiffres anormaux. Depuis cette époque nous avons accumulé les documents. Ils dépassent actuellement le chiffre de 800 (*). Si, dans l'ensemble, ils confirment nos conclusions pronostiques, il n'en est pas moins vrai qu'il existe des cas, rares mais indiscutables, où l'équation posée par nous au début de nos études : « Quand le taux atteint ou dépasse 9 la survie n'est que de quelques semaines », est trop étroite. Si ces cas exceptionnels auxquels nous faisons allusion correspondent à des pronostics très sérieux, du moins l'échéance n'en paraît pas aussi mathématique. Quoi qu'il en soit du nombre et de la fréquence de ces cas, le fait seul de leur existence paraît une sérieuse objection à la valeur pronostique du rose bengale ; aussi avons-nous cru devoir revenir sur cette question à la lumière d'observations nombreuses et de documents nouveaux réunis depuis nos dernières publications.

(*) La direction des épreuves chromagogues est confiée depuis plusieurs années dans notre laboratoire à Mlle Denise Toisoul. C'est à elle que nous devons d'avoir pu mener à bien cet énorme travail technique. — Qu'elle trouve ici l'expression de toute notre gratitude pour sa précieuse et patiente collaboration.

Ce qu'interroge la fonction chromagogue.

Il est un premier point à élucider avant tout quand on parle de fonction chromagogue : c'est de savoir exactement quelle part revient dans cette fonction à la cellule hépatique. On sait qu'entre celle-ci et la lumière capillaire s'interpose la cellule de Kupffer, si bien qu'en réalité les produits amenés au foie par le courant sanguin ont à traverser pour aboutir aux canalicules biliaires deux éléments cellulaires : la cellule de Kupffer et la cellule hépatique. Quelle est la part de l'une et de l'autre dans la fonction chromagogue ? Beaucoup d'auteurs en effet n'ont voulu voir dans les tests aux colorants que des épreuves explorant la cellule de Kupffer, ou mieux même tout le tissu réticulo-endothélial. En réalité, la cellule de Kupffer joue un rôle, mais, comme nous allons le voir, celui-ci est tout à fait secondaire ; la fonction chromagogue est bien en réalité le fait de la cellule hépatique.

Pour étudier le rôle du tissu réticulo-endothélial, deux sortes d'expériences étaient réalisables : soit le *blocage*, qui consiste à injecter dans le sang en quantité considérable un produit qui surcharge les cellules du système réticulo-endothélial et les inhibe, — soit la *splénectomie*, qui supprime d'emblée une partie de ce système.

Ces expériences ont été pratiquées par de nombreux auteurs. Saxl et Donath constatent que, chez l'homme, après injection d'électro-collargol, la tétrachlorephénophtaléine disparaît plus lentement du sang. Shelling et Eisler constatent le même fait chez le lapin après injection d'encre de Chine aussi bien qu'après splénectomie. Inversement Wolff et Néel, après injection de faibles doses de saccharate de fer, constatent une accélération de l'élimination.

Devant l'irrégularité de ces résultats, l'un de nous, avec H.-R. Olivier et Castéran (3), a repris ces expériences. Le blocage retarde considérablement l'élimination du rose, mais ce retard ne dure

pas : en quelques jours la fonction chromagogue se rétablit ; bien plus, un nouveau blocage ne provoque pas une rétention aussi élevée que la première fois ; phénomène remarquable : le retard de l'élimination est abrégé par l'injection d'extrait splénique. La splénectomie ne donne qu'une déficience inconstante et passagère, qui d'ailleurs, quand elle existe, est immédiatement corrigée par l'injection d'extrait splénique. Si bien que nous arrivons à la conception que « la fonction chromagogue est l'œuvre d'un complexe : la cellule endothéliale qui fixe le colorant : acte chromapexique, — et la cellule hépatique qui élimine l'indicateur : acte chromagogue. La chromapexie appartient à la cellule de tapissement endothélial sous l'action d'une hormone qui réunit les deux éléments du couple, l'élément splénique et l'élément hépatique ; mais l'acte chromapexique est en quelque sorte accessoire ; l'acte chromagogue appartient avant tout à la cellule hépatique. Dans l'élimination du colorant, la cellule de Kupffer restera le « concierge » de la cellule hépatique, concierge vigilant, certes, mais vite fatigué et nullement indispensable. Ces conclusions, auxquelles nous étions arrivés après expérimentation sur le lapin, se trouvent entièrement confirmées par les recherches minutieuses de Maurice Panisset (4) sur le chien.

Plus récemment Joseph Dieryck (5), sur le lapin, arrive à des constatations identiques avec blocage et splénectomie ; mais — fait intéressant — il compare le mode de comportement de la cellule de Kupffer vis-à-vis de deux colorants bien différents : le rose bengale, cristalloïde, et le rouge Congo, colloïde. Or, tandis que le blocage retarde l'élimination du rose, il a peu d'action sur le rouge Congo. « Il suffit d'admettre, dit l'auteur, que l'injection d'encre de Chine diminue la perméabilité des cellules qui bordent les sinusoïdes hépatiques pour comprendre le retard considérable de la disparition du rose bengale ; le rose bengale n'arrivant plus qu'en faible quantité à la cellule hépatique, celle-ci n'a pas l'occasion d'exercer dans toute son ampleur sa capacité de concentration. » Alors que dans l'élimination du rouge Congo la cellule de Kupffer, traversée par le courant de matières colorantes à l'état colloïdal, en fixe une grande partie au passage grâce à sa fonction ségrégatrice — ce qui explique la lenteur normale considérable de l'élimination du rouge Congo et, de ce fait, l'effet proportionnellement moins intense de la diminution de perméabilité réalisée par le blocage, — dans l'élimination du rose bengale, la cellule de Kupffer joue un rôle « essentiellement passif », le rôle actif revenant à la cellule hépatique qui s'empare avec énergie du colorant qui a diffusé à travers la barrière réticulo-endothéliale pour l'excréter dans les voies biliaires.

Ces rôles secondaires de la cellule de Kupffer et primordial de la cellule hépatique sont confirmés en clinique par l'étude du cancer du foie : comme nous le verrons plus loin, celui-ci, dont la propagation se fait par les sinusoïdes en laissant intactes les cellules nobles, n'altère pas la fonction chromagogue.

Les notions de potentiel qualitatif et quantitatif.

La fonction chromagogue étant le fait de la cellule hépatique, nous dirons que l'épreuve du rose bengale explore le « rendement physiologique », le « potentiel » du parenchyme hépatique. Or, il est important de noter que nombre d'affections décrites au chapitre des maladies du foie ne sont pas à proprement parler des maladies du parenchyme hépatique.

Les meilleurs exemples qu'on en puisse donner sont le kyste hydatique et le cancer du foie. Le kyste hydatique, tumeur bénigne, ne lèse aucun des tissus du foie et s'accompagne d'un rose bengale normal ; ce n'est que tout à fait à la longue, quand il aura atteint un développement considérable, que le kyste hydatique arrive à comprimer les cellules nobles, les annihile fonctionnellement et diminue par conséquent le rendement du parenchyme hépatique. Il en est de même dans le cancer du foie : on admet actuellement que l'infiltration de la glande par la tumeur se fait essentiellement par l'invasion des sinusoïdes, c'est-à-dire des capillaires intratrabéculaires le long desquels s'étalent les cellules de Kupffer ; peu à peu les tissus de néo-formation progressent, ne lésant nullement les cellules nobles, mais les emprisonnant, les étouffant peu à peu. Or, du fait de la marge de sécurité du foie, de ce que M. Garnier appelle « le parenchyme de luxe », c'est-à-dire de l'excès de puissance normale du foie pour la demande physiologique habituelle, il faut une atteinte très considérable de la glande avant que le taux de rose ne s'élève et, le plus souvent, le diagnostic clinique est déjà fait avant que le rose ne soit notablement modifié. Ultérieurement le rose s'élève au fur et à mesure de la progression de la tumeur. « Il n'y a pas, à proprement parler, maladie du parenchyme, mais suppression progressive de celui-ci par la tumeur ; la rétention de colorant marche régulièrement de pair avec la

néoplasie », écrivions-nous en 1927. Nous en donnerons deux exemples.

R. B.

N° 6. — M. T..., postier ambulant, soixante-quatre ans ; vient consulter pour gonflement du flanc droit, alternatives de diarrhée et de constipation ; quelques douleurs hépatiques. Le début des premiers symptômes remonte à dix mois.

A l'examen, énorme foie dur, avec nodosités. Le diagnostic de néo est porté d'emblée malgré l'état général très satisfaisant.

Taux rétentionnel de rose .... traces

Deux mois plus tard, le malade revient ; grosse perte de forces ; conservation de l'appétit ; ascite légère.

Taux rétentionnel de rose 4,5

Un mois plus tard, ponction d'ascite hémorragique. Le malade meurt quelques mois plus tard.

N° 101. — M. C..., soixante et un ans ; début de la maladie en juillet 1926 par de l'œdème des membres inférieurs avec fatigue. Entré dans le service au début de janvier 1927, on trouve un très gros foie, dur, irrégulier. Anémie marquée, inappétence, pas d'ictère. A l'entrée, le 6 janvier, on note 3

Le 12 janvier 5

Le 7 février, on note l'apparition d'une légère ascite.

Le 24 février, foie difficilement perceptible du fait de l'ascite ; le taux rétentionnel est toujours à.................. 5

L'état reste sans changement notable autre qu'une déchéance lente et régulière, avec progression de l'ascite, des œdèmes, de la pâleur, de la fatigue générale.

Le 19 mars.................. 8,2

Mort moins d'un mois après.

En somme, le kyste hydatique, le cancer, réalisent en clinique l'expérience de l'hépatectomie partielle progressive, le taux rétentionnel de rose suit la diminution de la *quantité* de parenchyme restant. Le test au rose bengale est, dans ce cas, un indicateur de la *quantité* de parenchyme détruit : il donne des renseignements sur le *potentiel quantitatif* du foie.

A l'opposé de ces « maladies du foie » qui ne touchent pas le parenchyme, il faut placer les hépatites. Ici c'est la cellule elle-même, particulièrement fragile, comme l'un de nous l'a démontré, qui est atteinte. La masse de parenchyme noble n'est pas modifiée quantitativement, mais *qualitativement* ; le rendement fonctionnel du parenchyme malade diminue.

La chose n'est pas facile à mettre en évidence dans toutes les hépatites aiguës ; bien souvent l'atteinte dégénérative des cellules bouleverse les travées cellulaires, crée des fissures, met en communication canalicules biliaires et capillaires, et l'on conçoit facilement que cette lésion, qui permet le retour à la circulation des éléments de la bile et crée ainsi l'ictère, entraîne *ipso facto* le retour du colorant qui peut-être, par ailleurs, aurait pu être parfaitement extrait du sang ; et bien que l'idée d'ictère par effraction impose l'idée d'atteinte cellulaire et par conséquent de rétention vraie du colorant, *les taux rétentionnels élevés perdent de leur valeur du fait même de la présence de l'ictère.*

S'il n'y a pas ictère, le phénomène s'extériorise plus facilement : c'est le cas des hépatites qui surviennent au cours des maladies infectieuses : pneumonies, grippes, typhoïdes. Comme nous y avons insisté dans des travaux antérieurs, le foie est fréquemment atteint, le taux rétentionnel augmente, mais la preuve que le parenchyme est touché seulement *qualitativement* est donnée par le retour rapide du taux rétentionnel à la normale avec la guérison de l'affection aiguë qui s'accompagne plus ou moins rapidement de la réparation hépatique. Dans ces cas, c'est l'état de la cellule hépatique qui conditionne la rétention ; le rendement du parenchyme est diminué par suite d'une diminution de sa qualité. A la notion de potentiel *quantitatif*, quantité de cellules nobles restant pour assurer la fonction, s'oppose celle de potentiel *qualitatif* qui correspond à la valeur fonctionnelle de chacun de ses éléments (*).

Notons immédiatement que *le taux rétentionnel du rose est un test plus sensible de la qualité que de la quantité du parenchyme.* Le facteur quantitatif est en effet influencé par la marge de sécurité du foie : tant que la lésion n'aura pas atteint le parenchyme utile, tant qu'elle ne détruira que le parenchyme de luxe, le rose restera normal. On assiste en clinique à des faits de cet ordre dans ce que l'un de nous a décrit sous le nom de « cirrhose résiduelle » (6). Il s'agit de sujets qui ont été des cirrhotiques faibles, mais chez qui la cessation de la cause cirrhogène, obstruction prolongée du cholédoque, à un stade assez peu avancé de la maladie, a laissé une quantité de parenchyme physiologiquement suffisant : chez de tels sujets, chez qui persiste une cirrhose rési-

(*) On a cherché, en opposant les techniques, à établir une évaluation de ces potentiels. Althausen (9) a comparé chez de nombreux malades le taux de rétention du rose bengale à l'exploration au glucose avec insuline. Dans la cirrhose toxique de Mallory, où chevauchent lésions dégénératives et processus réactionnels, on observe, à cause de la destruction de la structure lobulaire, des nodules hyperplasiques ne communiquant pas avec les voies biliaires, d'où une réduction marquée de la fonction excrétrice pour le rose bengale, contrastant avec l'intégrité de la fonction sucrée. Cet auteur fait de cette anomalie un caractère de cette forme spéciale de cirrhose.

duelle dont témoignent cliniquement la grosse rate et le gros foie, le rose bengale peut osciller dans des taux faibles, de 2 à 4, voisins de la normale : la sclérose n'a détruit que les éléments du parenchyme de luxe, le foie en quelque sorte amputé est encore physiologiquement presque suffisant.

Au contraire le rôle de la marge de sécurité paraît avoir beaucoup moins d'influence sur le facteur qualitatif. Il semble que quand un agent hépatolytique « lèche » le parenchyme, il l'atteigne toujours d'une façon assez étendue et profonde pour que, malgré l'excès de puissance physiologique du foie, celui-ci témoigne d'une légère déficience ; et, bien qu'expérimentalement l'examen histologique semble indiquer — du moins avec les techniques actuelles — que les intoxications minimes ne touchent pas toutes les cellules, il n'en est en tout cas pas de même en clinique, et l'on voit le taux rétentionnel s'élever de façon nette et indiscutable sous des influences hépatolytiques paraissant relativement minimes (intoxication aiguë par l'alcool, anesthésie chirurgicale, etc.) (7).

Rôle de l'infiltration scléreuse et de la dégénérescence parenchymateuse.

Cette notion de potentiel qualitatif et quantitatif intervient certainement pour une grande part dans les résultats parfois paradoxaux rencontrés au cours des cirrhoses. Dès qu'une atteinte, même minime, touche la cellule hépatique, celle-ci est immédiatement troublée et, si l'atteinte est assez forte, dégénère ; que l'agent prolonge son action, et le tissu conjonctif réagit à son tour, prolifère peu à peu ; à l'atteinte parenchymateuse, succède l'infiltration scléreuse ; le tissu scléreux remplace le tissu noble, la cirrhose se constitue. Que l'acte nocif cesse, le parenchyme restant se restaure ; il n'en restera pas moins un certain degré de sclérose, sclérose qui dans l'hépatite chronique représente une sorte de tissu de remplacement des cellules dégénérées, qui est le témoin de la suppression des cellules nobles ; c'est elle qui diminue la quantité de parenchyme restant ; c'est elle qui limite le potentiel quantitatif de la glande. Elle représente d'ailleurs un facteur important, parce que définitif. Sans doute peut-on envisager, dans certains cas, une régénération parenchymateuse (hypertrophie compensatrice de Chauffard), mais dans un cas donné, à un moment donné, il faudra toujours tenir compte du facteur sclérose, témoin d'une diminution quantitative importante.

Toute différente est l'hépatite qui, elle, lésant la cellule noble, représente l'atteinte qualitative du parenchyme restant. Tandis que la sclérose est un élément fixe, l'hépatite est un élément variable, susceptible de progression ou au contraire de régression. A la lésion fixe et définitive de la sclérose, l'hépatite oppose une lésion active, par conséquent mobile, variable, susceptible suivant les individus, leur degré de résistance, suivant le genre et l'intensité de la cause pathogène, d'évolution vers la guérison ou au contraire vers la déchéance définitive.

C'est de l'addition de ces deux facteurs : sclérose quantitative limitatrice, hépatite parenchymateuse qualitativement nocive, que va dépendre le taux rétentionnel du rose ; et la difficulté de l'interprétation du taux rétentionnel constaté provient de ce que la seule donnée connue, le taux rétentionnel, est représentée par la somme de deux inconnues, une lésion évolutive, par conséquent susceptible de modifications d'ailleurs difficilement prévisibles, et une lésion fixe, elle aussi cliniquement inappréciable, comme en font foi les rapports et les communications de la Réunion plénière de la Société anatomique (octobre 1929) sur la classification des cirrhoses (8).

Pour fixer les idées, envisageons quelques exemples montrant la participation des rétentions qualitatives et quantitatives. D'abord des cas extrêmes : un taux rétentionnel, même élevé, mais par hépatite seule, lésion qualitative, peut permettre dans certains cas une *restitutio ad integrum* complète par régénération cellulaire ; par conséquent ce taux reviendra à la normale. A l'opposé, un taux aussi élevé, mais par suppression parenchymateuse, par cirrhose, peut être au contraire définitif (*peut* être, dirons-nous, car au fond les grandes scléroses ne restent jamais fixes). Mais, entre ces deux extrêmes, quelle part peut revenir, dans un cas donné, à la déficience qualitative et à la déficience quantitative ? De deux sujets à chiffre pareillement élevé, qui nous dit que chez l'un le taux de rose n'est pas surtout fonction de sclérose avancée, que l'élément qualitatif y est fort minime, correspondant à de fort peu nombreux éléments parenchymateux restants, eux-mêmes en état de dégénérescence terminale, cas par conséquent mortel ? — tandis que chez tel autre, l'élément qualitatif est considérablement plus important et par conséquent beaucoup plus capable d'amélioration ? Qui nous dit que telle cirrhose de Laennec qui n'a qu'un rose à 5, par exemple, chiffre moyennement élevé, ne se trouve pas dans la situation suivante : le malade est au régime et au repos, il

ne lèse plus ses cellules, c'est un scléreux qui a une certaine quantité de parenchyme fonctionnellement supprimé, mais qui n'a que cela actuellement... néanmoins, la marge de sécurité est dépassée, tout va dépendre du pouvoir de régénération du foie; s'il existe encore, le malade pourra s'améliorer ; s'il est épuisé, cas le plus fréquent, les cellules restantes subissant leur évolution physiologique (peut-être activée par une « auto-intoxication), en tout cas ne se régénérant plus, le taux de rose va s'élever en accélérant son ascension au fur et à mesure que l'issue se rapproche. Qui nous dit que, dans la cirrhose hypertrophique, de pronostic meilleur du fait de son hypertrophie compensatrice, le rose longtemps élevé ne témoigne pas surtout d'une « étoffe cellulaire » mauvaise, d'éléments trop jeunes, non encore assez différenciés, mais en quantité assez considérable pour assurer leur fonction et d'ailleurs susceptibles d'amélioration ?

Pour être plus concret, prenons maintenant pour exemples des observations bien étudiées. Et d'abord, en ce qui concerne les cirrhoses graves, à chiffres relativement peu élevés, remarquons que le nombre en est moins fréquent que certains auteurs ne semblent l'admettre. Nous avons actuellement un nombre d'observations de rose bengale extrêmement important : 800 environ, comportant par conséquent de multiples cas d'hépatite scléreuse ; or, nous n'avons jamais vu de taux rétentionnels bas et restant bas chez les cirrhoses à évolution fâcheuse ; quand les taux restaient bas, ils témoignaient d'une amélioration du sujet ; quand la maladie progressait, au contraire, les taux de rose s'élevaient rapidement.

Mme N. B... (104), que Mlle Brun — que nous avons le plaisir de remercier ici — a bien voulu suivre dans le service du regretté Dr Coyon, cuisinière, âgée de cinquante-sept ans, petite éthylique, entre à l'hôpital en janvier 1926 pour ascite et œdème des jambes. Ces phénomènes, apparus il y a trois mois, améliorés par le lit et le régime, ont récidivé. Elle présente à son entrée une circulation collatérale marquée, une grosse rate, une ascite importante qui empêche de palper le foie. Néanmoins l'état général paraît bon.

	I. B. P.	R. B.
Le 7 janvier, à l'entrée, on note .	1,7	4,1
La malade est mise au repos ; on lui fait des injections d'extrait hépatique ; l'ascite n'augmente pas.		
Le 26 janvier, on note	2,4	3,5
Pourtant, peu à peu, l'ascite paraît augmenter, la malade est moins bien et le 16 février on note	2,2	4,6
On ponctionne le 19 février ; on sent alors nettement un foie abaissé, dur, mais paraissant plutôt petit. L'ascite se reforme avec rapidité au début, puis reste stationnaire. On continue toujours l'extrait hépatique injectable. On note alors :		
23 mars	1,9	3,8
6 avril	1,8	3,6
10 mai	1,7	3,5
17 juin......................	1,5	3,6
3 août.......................	1,8	4
Vers cette date, l'ascite commence à diminuer peu à peu ; la malade semble nettement s'améliorer.		
21 septembre.................	1,7	3,8
L'état général devient de jour en jour meilleur ; la malade s'alimente plus, reprend du poids, se lève et commence même à rendre dans la salle quelques services.		
16 novembre	1,4	3,8
16 décembre	1,5	3

A ce moment, la malade peut être considérée comme guérie ; on ne la conserve dans la salle précisément que pour les services qu'elle rend, mais elle remplit véritablement dans le service le rôle d'une infirmière.

Voilà donc une cirrhose ascitique de type Laënnec, de pronostic réservé, à rose peu élevé, mais qui guérit en même temps que s'améliore la rétention du rose bengale. Il faut admettre chez elle un élément scléreux relativement peu important, en tout cas dépassant de peu la marge de sécurité, et un élément parenchymateux vraisemblablement minime ou même nul du fait de la suppression de la cause pathogène et du traitement. La régénération cellulaire, sous l'influence du traitement, a dû compenser la déficience quantitative et la malade a guéri.

Par contre, Mme G... (90), âgée de cinquante-quatre ans, blanchisseuse, et dont, à l'origine, l'histoire paraît identique à la précédente, va évoluer différemment. Il s'agit encore d'une malade du service du Dr Coyon, que Mlle Brun a bien voulu suivre aussi. Mme G... est une petite éthylique, qui entre à l'hôpital en fin décembre 1926 avec une ascite vierge.

	I. B. P.	R. B.
29 décembre 1926	5,5	5,9
Dès le début de janvier on ponctionne, mais le liquide se reproduit avec rapidité.		
14 janvier	7,3	6,1
La malade décline, deux nouvelles ponctions sont nécessaires.		
16 février	6,3	6,8
La malade quitte le service pour se faire soigner dans sa famille ; mais elle va de plus en plus mal, si bien qu'elle rentre à l'hôpital pour se faire examiner et ponctionner le 11 avril.		
14 avril	8	9,6

Décès dans le courant de mai.

Ici, malade paraissant cliniquement identique, à rose initialement un peu plus fort... peut-être atteinte quantitative déjà plus grande, perte totale et définitive du pouvoir régénérateur et, de

ce fait, auto-accélération progressive suivant l'hypothèse envisagée plus haut.

Voyons maintenant quelques cas de cirrhoses à chiffres très élevés paraissant faire échec à notre axiome : « Au-dessus du taux de 9, évolution rapidement fatale. »

Mme L... Marie, âgée de cinquante-sept ans, entre à Dubois le 20 octobre 1930 avec une cirrhose atrophique de Laënnec, dans un état grave : anasarque et œdèmes, hémorragies, épistaxis, diarrhée, état carminé de la muqueuse buccale. Rapidement, les hémorragies s'accusent, des gingivorragies, du purpura apparaissent, l'œdème monte et notre malade tombe dans un état de torpeur profonde. A cette époque, tout faisait penser à une cirrhose en pleine et grande insuffisance hépatique.

Le 25 octobre 1930 : I. B. P. = 6,1 ; R. B. = 16.

Exploration rachidienne : N. tot. non protéique : 187 mg. Polypeptidorachie : 30 — I. I. C. = 0,16.

Exploration sanguine : temps de coagulation, sept minutes ; temps de saignement : 1 minute et demie.

Exploration urinaire : urobilinurie considérable.

Exploration sucrée (Joseph Dieryck) : épreuves amphogyres :

Le 8 novembre 1930, glycose-lévulose, courbe sanguine : 1,38 — 1,87 — 2,06 — 2,02.

Le 9 décembre 1930, galactose-lévulose, courbe sanguine : 1,38 — 1,87 — 2,06 — 2,02.

Courbe urinaire :	Quantité.	Dév. polar.	Dosage.
8 à 11 h.	23 cc.	+ 1° 20′	0,33
11 à 13 h.	164 cc.	+ 1° 46′	2,88
13 à 18 h.	98 cc.	+ 3′	0,60
18 à 8 h.	145 cc.	+ 2′	0,72
			4,53

On fait en novembre deux paracentèses qui retirent 6 litres environ chacune.

Le 14 décembre 1930, apparaît une hémorragie intestinale.

Tout, clinique et laboratoire, semble prouver une évolution fatale, quand rapidement en quelques jours, sous l'effet associé des prises de galactose et de stomarol, une crise urinaire massive se produit qui fait disparaître en quelques jours l'ascite et les œdèmes. Cette crise au début s'accompagne d'une hématurie.

Le 22 décembre, avant sa sortie : I. B. P. = 6,7 ; R. B. = 13.

Depuis cette époque, cette malade qui allait bien doit rentrer dans le service de l'un de nous avec une rechute d'ascite le 15 janvier 1931, une nouvelle poussée d'insuffisance hépatique avec subictères a produit en février, et notre malade ne tarde pas à succomber à une grande insuffisance hépatique avec troubles nerveux et méningés, torpeur, œdèmes et hémorragies le 10 février 1931.

M. Ramb..., âgé de cinquante-deux ans, présente une cirrhose de Laënnec, alcoolique, avec un Wassermann sanguin positif. Sauf son ascite et un très léger subictère, ce malade a un excellent état général, avec une diurèse régulière de plus de 2 litres.

Le 8 novembre 1930 : I. B. P. = 5,9 ; R. B. = 10,5.

On fait un traitement cyanuré, l'ascite diminue.

Exploration sucrée amphogyre (Joseph Dieryck) :

8 novembre 1930, glucose-lévulose, courbe sanguine : 1,20 — 1,72 — 1,88 — 1,67.

26 novembre 1930, glucose-lévulose, courbe sanguine : 1,23 — 1,68 — 1,84 — 1,43.

Courbe urinaire :	Quantité.	Dév. polar.	Dosage.
8 à 11 h.	134 cc.	— 4′	0,37
11 à 13 h.	278 cc.	— 4′	0,61
13 à 18 h.	100 cc.	— 4′	0,20
			1,18

Il sort du service le 26 novembre sans que l'on ait pu renouveler les épreuves.

Revient le 13 décembre avec une volumineuse ascite, il est beaucoup plus fatigué.

Le 21 décembre 1930 : I. B. P. = 7,2 ; R. B. = 7,1.

Exploration sucrée amphogyre (Joseph Dieryck) :

16 décembre 1930, galactose-lévulose, courbe sanguine : 0,82 — 1,85 — 1,67 — 1,39.

Courbe urinaire :	Quantité.	Dév. polar.	Dosage.
8 à 11 h.	130 cc.	+ 50′	1,43
11 à 13 h.	50 cc.	+ 1° 10′	0,62
13 à 18 h.	100 cc.	0	1
18 à 8 h.	1 200 cc.	— 4	0,96
			4,03

Nous apprenons que ce malade a succombé à une grande insuffisance hépatique à la fin de mars 1931.

Dans ces deux cas, le rose bengale était très élevé : 16 dans l'un, 10 dans l'autre. La perte de potentiel quantitatif en rapport avec la cirrhose devait, dans les deux cas, être importante, puisqu'il s'agissait de cirrhoses atrophiques. Mais quelle était la part de l'atteinte qualitative ? Elle aussi était certainement importante, et c'est ce qui explique l'amélioration passagère des deux malades.

Mme L. Marie fait sa diurèse, élimine son ascite et ses œdèmes ; le R. B. passe de 16 à 13... voilà l'élément qualitatif qui s'améliore, qui permet la restauration ; mais le potentiel du foie est tout de même usé, le foie a fait son dernier effort qualitatif de compensation sur un fond quantitatif certainement très élevé, puisque R. B. reste à 13 et que la malade récidive aussitôt et meurt six semaines après. Et M. Ramb. représente une histoire identique quoique plus atténuée ; le traitement amène une restauration qualitative, le R. B. baisse, l'ascite diminue, mais la récidive est rapide : il reste un fond quantitatif sérieux, moins que chez Mme L., parce que la survie sera plus longue, important néanmoins parce que le malade, après quelques jours passés à l'hôpital pour « étude », rentre chez lui dans un état sérieux et meurt trois mois plus tard.

L'étude de ces faits montre d'une part l'importance comparative des examens en série. Les oscillations permettent de juger du coefficient qualitatif, et la hauteur de la constante fait apprécier l'importance du coefficient quantitatif.

L'absence de valeur pronostique du taux rétentionnel isolé.

Il n'en reste pas moins que si, après coup, nous trouvons une hypothèse explicative de ce qui a dû se passer, si nous comprenons que ces notions de potentiel qualitatif et quantitatif doivent expliquer ces cas paradoxaux, il n'en reste pas moins qu'un chiffre *isolé* de taux rétentionnel est sans valeur aucune, au point de vue pronostique. Comment y remédier ?

Un premier point à considérer d'abord, c'est que la fonction chromagogue, pour importante qu'elle soit, ne représente qu'une des fonctions de la cellule hépatique, et nous rappellerons, sans y insister ici, les asynergies fonctionnelles et la possibilité d'atteintes isolées des différentes fonctions du foie. Aussi importe-t-il de ne pas pratiquer la seule exploration de la fonction chromagogue, mais de faire parallèlement d'autres épreuves explorant toutes les grandes fonctions hépatiques : si toutes les fonctions ne sont pas touchées, le pronostic paraît déjà meilleur.

Une exploration complète, mais isolée, ne peut non plus suffire au pronostic ; une agression même massive, par conséquent fonctionnellement totale, peut parfaitement, *si elle est passagère* et s'adresse à un foie à pouvoir de régénération suffisant, ne laisser après elle qu'une atteinte réduite et que jugera l'évolution. La valeur de ces explorations hépatiques est exactement comparable à celle du taux d'urée sanguine : isolé, au cours d'une affection aiguë, il n'a pas de valeur ; constant à des intervalles répétés, il témoigne au contraire de troubles durables. Ainsi donc s'impose la nécessité de la *répétition des épreuves* pour suivre l'insuffisance dans son évolution. Cela est évident dans les états aigus ; dans les états chroniques, la nécessité en est tout aussi grande : dans les états chroniques, dès que cesse le facteur hépatolytique et qu'au contraire le traitement vient aider la régénération cellulaire, les données de laboratoire se modifient rapidement. Or, des deux facteurs qualitatif et quantitatif plus haut envisagés, seul le dernier est *fixe* en ce sens qu'à quelques jours d'intervalle on ne peut admettre une modification de la sclérose qui permette de constater des différences dans les taux rétentionnels ; celles-ci ne peuvent être imputées qu'à l'évolution de l'atteinte du parenchyme; si le taux monte, c'est que la lésion progresse ; si le taux baisse, c'est qu'indiscutablement les cellules hépatiques se réparent. Mais jusqu'où ira cette réparation ? Sous l'effet du traitement, le parenchyme récupère son potentiel, la rétention de colorant baisse... ; on peut concevoir théoriquement le moment où le taux cessera de baisser, l'élément qualitatif de rétention étant complètement supprimé et la lésion quantitative immuable, à taux fixé, subsistant seule. En réalité, c'est là une pure hypothèse, car nous ignorons tout des puissances réparatrices, des possibilités d'hypertrophie compensatrice. On conçoit en tout cas que même très élevé, tant qu'un chiffre baisse, il laisse place à l'espoir, s'opposant au contraire à la gravité des chiffres progressifs ou seulement fixes et immuables. La valeur du coefficient réside donc moins dans son élévation propre que dans sa courbe évolutive, et notre second examen chez L.. et R... prouvait de façon indiscutable que le taux rétentionnel très élevé était en rapport surtout avec un élément qualitatif susceptible, dans ces cas, d'une certaine amélioration. Une atteinte massive peut donc, si elle frappe un parenchyme à pouvoir de régénération suffisant, évoluer vers la réparation.

Il importe donc de ces diverses considérations de tirer des conclusions.

En présence d'un état hépatique donné, si l'on veut obtenir par le laboratoire des enseignements pronostiques, il faudra faire immédiatement une exploration portant d'abord sur le plus grand nombre possible de fonctions, ce qui nous montrera l'état global actuel de la cellule hépatique. Par prudence, nous compléterons ces recherches par un examen des fonctions rénales. Nous tiendrons compte du poids et de la musculature du sujet.

Néanmoins tous ces éléments à eux seuls sont incapables de nous faire poser un pronostic ferme (et nous ne parlons pas seulement ici des états aigus, mais d'hépatites chroniques), aucune épreuve n'étant capable de différencier, dans la déficience chromagogue, ce qui revient à l'élément irréparable cirrhose et ce qui relève de l'hépatite qui peut être curable ; seule l'évolution suivie par des *examens répétés* pourra permettre de saisir l'importance de l'élément « hépatite », le sens favorable ou au contraire fatal vers lequel évolue l'atteinte cellulaire. Dans tous nos écrits antérieurs nous avons insisté sur cette nécessité de suivre par le laboratoire l'évolution des cirrhoses hépatiques. A un moment donné, l'étude du rose bengale, par suite d'un concours exceptionnel de circonstances, nous ayant fourni un chiffre important de cas où l'évolution fatale avait toujours suivi la constatation de taux élevés, nous avons cru pouvoir conclure à une possibilité pronostique basée sur cette constatation. L'expérience nous a montré que cette règle, si

elle est vraie le plus généralement, souffrait des exceptions qui nous ramènent à cette loi absolue que nous émettions jadis : « Le pronostic d'une insuffisance hépatique se déduit plus facilement de l'évolution d'un syndrome que de son mode de groupement ; il faut voir une insuffisance hépatique dans le temps comme dans l'espace pour suivre ce qu'elle va devenir, il faut, en somme, la voir en action. »

Bibliographie.

1. FIESSINGER (NOEL) et WALTER (HENRY), Technique d'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale (*C. R. des S. de la Société de biologie*, 20 février 1926).
   — Le mode de diffusion et d'élimination du rose bengale dans l'organisme humain (*C. R. des séances de la Société de biologie*, 27 février 1926).
   — Le rose bengale dans l'exploration fonctionnelle du foie (*Bulletin et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 26 mars 1926, tome I, n° 12).
   — L'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale (*Revue médico-chirurgicale des maladies de foie, du pancréas et de la rate*, n° 3, juillet 1926, p. 299).
   — L'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale (*Folia clinica chimica et microscopia*, Bologne, vol. I, fasc. III, 15 sept. 1926).
   — Les phénomènes d'adsorption du rose bengale dans le milieu sanguin (avec H. R. Olivier) (*C. R. des S. de la Soc. de biologie*, 8 janvier 1927).
   — L'exploration de la fonction chromagogue du foie par le rose bengale (avec R. Casteran) (*Journal médical français*, septembre 1927).
2. WILLEMIN (JEAN), L'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale, thèse Paris, 1927.
3. FIESSINGER (NOEL), OLIVIER (H.-R.) et CASTERAN (ROB.). Le rôle de la rate, et en particulier du couple endothélial spléno-hépatique dans la fonction chromagogue du foie (*Presse médicale*, 10 septembre 1927).
   FIESSINGER (NOEL), L'exploration de la fonction d'élimination ou fonction chromagogue du foie à l'aide du rose bengale. Leçon du dimanche. Clinique médicale du professeur Carnot, 1930.
4. PANISSET (MAURICE), Recherches expérimentales sur la fonction chromagogue du foie au moyen du rose bengale. Application à la clinique canine (*Thèse vétérinaire*, Paris, 1929).
5. DIERYCK (JOSEPH), Recherches expérimentales sur les épreuves fonctionnelles du système réticulo-endothélial. L'épreuve au rouge Congo de Adler et Reimann (*Rev. belge des Sc. médicales*, t. I, n° 8, septembre-octobre 1929).
6. FIESSINGER (NOEL) et ALBOT (GUY), Les cirrhoses résiduelles à la suite des obstructions prolongées du cholédoque (*Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 23 janvier 1931).
7. FIESSINGER (NOEL) et WALTER (HENRY), L'exploration de la fonction chromagogue du foie au cours des anesthésies ou des interventions opératoires (*Bull. et Mém. de la Soc. de chirurgie*, 29 février 1928, n° 8).
8. Rapports du professeur ROSSLE et de N. FIESSINGER et GUY ALBOT, Réunion plénière de la Société anatomique, 8-9 octobre 1929 (*Ann. d'an. path. et d'anat. normale médico-chirurgicale*, 7 *bis*, octobre 1929).
9. ALTHAUSEN, Les aspects fonctionnels du tissu hépatique régénéré. Communication faite au Congrès des médecins de langue française, Liége, septembre 1930.

EXISTE-T-IL UNE ENCÉPHALITE ZONATEUSE ? HERPÈS ZOSTER A FOYERS MULTIPLES
(MORT AU HUITIÈME JOUR)

PAR

ANDRÉ-THOMAS et J.-B. BUVAT

La sévérité du pronostic du zona est attachée à l'importance des troubles trophiques dans certaines localisations, en particulier le zona ophtalmique, et à la douleur; cette douleur tenace qui persiste pendant des semaines, des mois, des années, sensations de cuisson, d'arrachement, procédant souvent par crises et laissant dans les intervalles un endolorissement pénible et énervant. Le syndrome douloureux est très variable, dans son intensité, d'un sujet à l'autre, plus habituel à un âge avancé, plus pénible lorsque le zona siège dans le territoire du trijumeau et spécialement dans celui de la branche ophtalmique.

Si l'infection zostérienne se complique parfois d'accidents nerveux graves, tels qu'un ramollissement cérébral, susceptible d'entraîner la mort à plus ou moins bref délai, mais dont la relation étiologique avec cette infection est souvent discutable ; si le zoster se déclare encore assez souvent chez le vieillard au cours d'une affection broncho-pulmonaire, qui peut être assez rapidement suivie d'une issue fatale, il est exceptionnel de voir un état nerveux grave, lié à l'infection, s'installer avec l'apparition des premières vésicules ou en pleine éruption zostérienne, et causer la mort au bout de quelques jours.

C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de rapporter une observation dont l'interprétation prête à discussion, mais dont la rareté ne saurait être contestée.

Mlle G..., âgée de cinquante-huit ans, trouvée errante par la police, est conduite dans une maison de santé où elle avait fait un séjour quelques mois auparavant, pour un état de fatigue, de dépres-

sion et d'irritabilité nerveuse ; en raison des désordres mentaux sérieux qu'elle présente, elle est transférée presque aussitôt dans une maison qui convient mieux à sa situation.

Dès son admission, elle se fait remarquer par un état d'excitation motrice avec coprolalie, confusion, onirisme. Elle croit qu'elle est ruinée et qu'on veut la voler ; elle se montre méfiante, hostile, elle transporte avec elle une série de colis. Elle est négligée dans sa tenue, incohérente dans ses propos, désordonnée dans ses actes et se montre désorientée dans le temps et dans l'espace ; elle se plaint de souffrances vagues et mal localisées. Elle est nettement hypocondriaque. Elle ne peut fournir aucun renseignement sur son état antérieur et son *curriculum vitæ*.

L'absence de famille ne permet pas de préciser les commémoratifs de l'affection ; on apprend cependant par son médecin habituel que des troubles du caractère ont précédé l'accès actuel.

On ne trouve aucun signe somatique d'une affection nerveuse organique ; pas d'hypertension artérielle ; l'examen du cœur, des poumons reste négatif. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. L'urée du sang ne dépasse pas le taux normal, mais la cholestérine s'y montre en excès : 2gr,50.

Sous l'influence du repos, du régime, les troubles confusionnels qui, à l'entrée de la malade, pouvaient en imposer pour un affaiblissement sénile, s'atténuent, mais les idées de ruine, les préoccupations hypocondriaques et les idées de persécution prennent plus de relief, sans systématisation. La malade reste hostile et défiante, coprolalique, avec des poussées oniriques nocturnes à prédominance de persécution sexuelle ; on l'alimente sans difficulté.

Le 20 décembre, le gâtisme apparaît brusquement, ainsi qu'un refus obstiné d'aliments, qui nécessite l'usage de la sonde nasale. Quarante-huit heures plus tard, la température s'élève à 37°,7 et la malade tombe dans un état de tristesse, puis de somnolence.

Le 23 décembre apparaît une plaque érythémateuse au talon gauche, sur laquelle se forme rapidement une grosse phlyctène ; des lésions semblables apparaissent sur la fesse gauche, puis à l'extrémité supérieure du sillon interfessier. Les membres inférieurs sont en état de flaccidité relative ; aucun symptôme somatique à un examen systématique.

Le 24 et le 25 décembre la température, qui la veille était redevenue normale (37°,2), se maintient matin et soir à 38°,5 et la prostration augmente.

Le 26, la température atteint 39°,8 le matin. Dans la journée on note sur le trajet de la 9e côte l'apparition de quatre placards érythémateux disposés en ligne, sur lesquels se forment des vésicules d'herpès ; le placard le plus antérieur ne déborde pas la ligne axillaire. L'éruption ne diffère pas d'un herpès zoster. La malade est toujours prostrée, le gâtisme persiste. Il existe de la raideur de la nuque, mais pas de signe de Kernig. La malade se laisse mobiliser sans opposer la moindre résis-

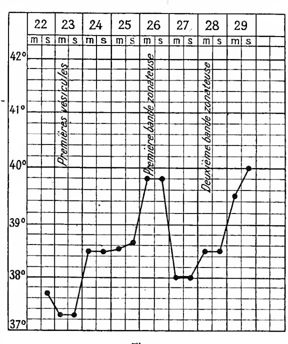


Fig. 1

tance. Abandonnés à eux-mêmes, après avoir été soulevés, les membres retombent flasques. Les réflexes patellaires sont faibles ainsi que le stylo-radial. L'excitation plantaire ne produit aucun réflexe des orteils, mais le membre inférieur exécute un léger mouvement de retrait. Les réflexes cutanés abdominaux sont conservés ; les pupilles, en myosis, réagissent.

Le même jour à 16 heures, la température reste à 39°,8 ; à 19 heures elle retombe à 38°,5. Une ponction lombaire est pratiquée et l'examen du liquide donne les résultats suivants : albumine 0,39, glucose 0,73, chlorures 6,32, lymphocytes 1,2. Pas de microorganismes. L'examen du sang montre la persistance de l'excès de cholestérine, 2,63. L'urée du sang : 0,33.

Le 27, la température est revenue à 38°. La torpeur et la raideur de la nuque persistent, les placards érythémateux s'effacent.

Le 28, la température remonte à 38°,5 ; il se produit une nouvelle poussée zostérienne sur le

trajet de la septième côte gauche, formée de six plaques érythémateuses couvertes de vésicules beaucoup plus grosses. Comme pour la première poussée, l'éruption prédomine dans la région latéro-dorsale et ne dépasse pas en avant la ligne axillaire.

Le 29, la température s'élève à 39°,7 le matin, à 40° le soir ; le pouls est irrégulier, la respiration précipitée, la nuque est toujours raide. Une nouvelle plaque érythémateuse apparaît avec des vésicules au niveau et en arrière de l'épine iliaque antéro-supérieure gauche; une traînée d'aspect lymphangitique apparaît encore sans vésicule au niveau du mollet gauche, à la partie moyenne de la face antéro-externe de la jambe droite. Pas d'herpès péribuccal ni naso-génien. Le moindre déplacement de la malade provoque de vives réactions douloureuses. Elle succombe le 30 décembre à 4 heures du matin.

Le liquide des vésicules a été inoculé, après scarification, sur la cornée du lapin (Dr Letulle); il n'en est résulté qu'une conjonctivite avec œdème de la cornée sans pus ni phlyctème. Cette conjonctivite n'a été que passagère et aucun accident nerveux n'est survenu ultérieurement chez ce lapin.

En résumé, on se trouve en présence d'une malade atteinte depuis plusieurs semaines de troubles mentaux assez complexes, dont l'état s'est aggravé avec une poussée fébrile, l'apparition sur le thorax d'une éruption vésiculeuse qui est sortie en plusieurs fois et a pris tous les caractères d'un zoster. Elle tombe rapidement dans le gâtisme et dans un état subcomateux; elle succombe au bout de huit jours, ayant présenté de la raideur de la nuque, sans aucun autre signe de réaction méningée (absence de réaction leucocytaire et pas d'hyperalbuminose dans le liquide céphalo-rachidien).

La nature de l'éruption ne paraît pas discutable. Les deux bandes thoraciques sont bien des éruptions zostériennes et ne peuvent être considérées comme des éruptions d'herpès simple ; l'absence de vésicules sur les lèvres est assez significative à cet égard. Les vésicules et les placards découverts ailleurs sont de même nature. Ces éléments aberrants ne sont pas exceptionnels au cours du zona. Les résultats négatifs de l'inoculation pratiquée sur la cornée du lapin (absence de kératite herpétique) viennent plutôt à l'appui de cette manière de voir. Il est regrettable que la recherche de la fixation du complément (Netter et Urbain) n'ait pas été pratiquée ; si l'on s'en rapporte à la valeur que ces auteurs lui accordent, elle eût été particulièrement démonstrative. L'absence de réaction méningée n'est pas en opposition avec cette hypothèse ; elle n'est pas constante au cours du zona et elle apparaît souvent assez tardivement. D'ailleurs, la réaction méningée se voit aussi bien dans l'herpès; peut-être même serait-il plus surprenant de ne pas la constater dans l'éventualité d'une affection herpétique évoluant avec l'accompagnement d'un tel état général.

Le diagnostic de zona étant accepté, comment convient-il d'interpréter les troubles graves qui sont survenus assez brusquement et qui se sont terminés si rapidement par la mort? L'infection zostérienne est-elle seule en jeu? Ne convient-il pas plutôt de considérer le zona comme une affection associée à une maladie infectieuse d'une autre nature, localisée elle-même dans le névraxe? N'est-ce pas ainsi qu'ont été comprises par la plupart des auteurs les relations de l'encéphalite épidémique et du zona, dont la simultanéité a été relevée dans plusieurs observations?

Il est impossible de répondre d'une manière affirmative à cette question, en l'absence d'épreuves cliniques et de laboratoire qui permettent de l'éclairer. Toutefois la coïncidence de chaque poussée éruptive avec une élévation thermique doit retenir l'attention ; elle est signalée dans quelques observations de zona à localisations multiples, procédant par poussées successives comme dans l'observation de E. Fournier : le zona s'était généralisé à toute une moitié du corps en plusieurs semaines et chaque éruption zostérienne avait été accompagnée d'un état fébrile et de symptômes généraux.

De telles observations laisseraient supposer que l'état général, qui, dans le zona, reste ordinairement au second plan, puisse passer exceptionnellement au premier et que l'infection zostérienne elle-même, dont les lésions sont souvent plus diffuses qu'il ne paraît au premier abord, soit susceptible d'atteindre grièvement les centres nerveux au point de causer à elle seule la mort. Dans quelques cas, en effet, des lésions inflammatoires et hémorragiques ont été trouvées dans les centres nerveux, non seulement dans la moelle où elles atteignent surtout la corne postérieure, mais encore dans le tronc cérébral et les noyaux gris de la base (Lhermitte, Favre et Decheaume) (1). Une telle hypothèse ne peut cependant être proposée qu'avec les plus grandes réserves, mais il paraît bien difficile de ne pas en tenir compte.

Une observation très comparable à la nôtre a été publiée récemment par C.-I. Schiff et W. Rus-

(1) FAVRE et DECHEAUME, Lésions du système nerveux central dans le zona (*Soc. méd. hôp. de Lyon*, 27 janvier 1931)

sell (1). Il s'agit d'un homme âgé de soixante-sept ans, pris de céphalée le 10 août 1929. Deux jours plus tard il ressent une douleur aiguë dans le domaine du maxillaire inférieur et la moitié supérieure de l'hémicou droit. Le 14 août apparaît un zona du plexus cervical. La température et le pouls restent normaux, mais le malade est abattu. Les vésicules se transforment en pustules et un élément vésiculeux apparaît sur la paroi abdominale. Quatre jours plus tard le malade tombe dans un état de confusion mentale et il existe de la raideur de la nuque, puis s'installent successivement un ptosis bilatéral et la faiblesse des mouvements conjugués des yeux vers la droite, la parésie du facial inférieur droit, la déviation de la pointe de la langue vers la droite, la parésie du membre supérieur droit avec exagération des réflexes de ce côté. Le liquide céphalo-rachidien contient de nombreux lymphocytes. Du 19 au 29 août, cinq nouvelles pustules apparurent dans le dos, un rash purpurique sur les deux genoux. D'abord agité, le malade tombe ensuite dans le coma. Une bronchopneumonie se déclare et la mort survient le 31 août, vingt et un jours après le début de la maladie. Mis en présence du sérum de convalescents de zona, le liquide céphalo-rachidien et le contenu des vésicules ont fixé le complément (Bedson et Bland), tandis qu'en présence du sérum de personnes normales la réaction n'eut pas lieu. Autre particularité intéressante : trois jours avant la mort du malade, son fils, qui le voyait fréquemment, fut pris de varicelle. Ces deux faits viennent à l'appui des travaux de Netter et des idées qu'il a défendues au sujet des relations de la varicelle et du zona.

La dissémination des éléments éruptifs, l'atteinte grave du névraxe qui s'exprime par la confusion mentale, par la rigidité de la nuque (et aussi par des paralysies multiples) rapprochent cette observation de la nôtre. La fièvre fait, il est vrai, défaut et il existe une forte réaction lymphocytaire dans le liquide céphalo-rachidien, mais le dix-huitième jour le malade tombe dans le coma et, bien que la mort puisse être considérée comme la conséquence de la bronchopneumonie, celle-ci ne s'est déclarée que dans la phase terminale.

Les réactions méningées, que l'examen du liquide céphalo-rachidien peut seul mettre en lumière, sont fréquentes dans le zona. Il est plus rare qu'elles aient une expression clinique caractérisée par la raideur de la nuque, le signe de Kernig, l'exagération des réflexes, comme dans les observations de Chauffard et Rendu, de Chauffard et Rivet, d'Eschbach. L'observation de Schiff et Russell pourrait être interprétée comme un type un peu spécial de ces formes méningées, comme une méningo-encéphalite.

Chez notre malade, le syndrome méningé est peu marqué. La lymphocytose fait défaut dans le liquide céphalo-rachidien, seule la raideur de la nuque fait penser à la méningite, le tableau clinique rappelle davantage celui de l'encéphalite que celui d'une méningite.

Des accidents nerveux de divers ordres ont été signalés chez les malades atteints de zona. L'un des plus fréquents est l'hémiplégie, et dans ce cas il s'agit assez souvent d'un zona ophtalmique. Les corrélations étiologiques entre le zona et l'hémiplégie ne sont pas toujours très solidement établies, surtout lorsque l'hémiplégie n'est pas contemporaine du zona et ne se déclare que plusieurs semaines après l'éruption, lorsqu'on se trouve en présence d'un artérioscléreux, d'un athéromateux, d'un syphilitique. L'anatomie pathologique n'a pas encore fourni des preuves décisives ; l'hémiplégie est presque toujours causée par un foyer de ramollissement ; ces foyers diffèrent-ils réellement des foyers observés couramment chez des vieillards qui n'ont pas été atteints de zona? Dans quelques observations le lien paraît plus étroit ; c'est le cas d'un zona ophtalmique observé par l'un de nous et Heuyer (2) : il existait un petit foyer de nécrose dans la calotte protubérantielle au niveau de la pénétration de la racine sensitive du trijumeau, et à peu près dans les mêmes plans, sur le trajet de la voie pyramidale croisée, il existait un deuxième foyer de nécrose. Les accidents nerveux qui ont débuté chez notre malade en même temps que le zona sont d'un tout autre ordre et donnent davantage l'impression d'une encéphalite diffuse.

Les conditions suivant lesquelles se sont déclarés le zona et les accidents encéphalitiques doivent encore retenir l'attention à d'autres égards. C'est en effet sur un terrain spécial qu'ils se sont installés : cette malade était atteinte de troubles mentaux depuis plusieurs mois ; peut-être faut-il voir dans cet état mental une cause aggravante ou favorisante? MM. Toulouse, Le Marchand et P. Schiff ont rapporté récemment des observations de psychoses de formes variables remontant à quelques semaines ou à quelques

(1) C.-I. SCHIFF et W. RUSSELL, Méningo-encéphalite aiguë associée à un herpès zoster (*The Lancet*, 12 juillet 1930).

(2) ANDRÉ-THOMAS et HEUYER, Dégénération de la racine descendante du trijumeau et hémorragies bulbo-protubérantielles dans un cas de zona ophtalmique (*Soc. de neurologie*, 12 décembre 1912).

mois et aboutissant rapidement à un syndrome terminal du type de délire aigu, accompagné d'hyperthermie, qu'ils décrivent sous le nom d'encéphalite psychosique. L'examen histologique a montré la présence de nodules infectieux, semblables aux nodules de l'encéphalite épidémique, de la rage, du typhus exanthématique, de la malaria, surtout nombreux dans le bulbe et les noyaux gris centraux. L'observation de notre malade peut être comparée dans une certaine mesure aux précédentes, parce que dans les deux cas un syndrome d'encéphalite terminale est venu mettre fin brusquement à une psychose ayant évolué jusque-là sous une forme relativement torpide ; mais le syndrome terminal diffère trop dans les deux séries pour que l'on puisse établir entre elles un rapprochement plus étroit.

Un dernier élément doit être pris en considération, c'est la cholestérinémie qui s'est maintenue à un taux élevé jusqu'à la mort et qui doit être liée à une perturbation dans le fonctionnement du foie ou des capsules surrénales. Il n'est pas rare de voir le zona se déclarer sur un territoire fragilisé par des facteurs divers ; dans le cas présent l'état mental et la cholestérinémie ont pu diminuer la résistance du terrain et le rendre plus vulnérable vis-à-vis de l'infection.

Isolée dans une maison de santé, cette malade ne s'est pas trouvée en contact, à notre connaissance, avec d'autres malades atteints de zona, de varicelle ou d'encéphalite.

De cette observation exceptionnelle il faut retenir avant tout la coïncidence d'un zona multiple et d'un syndrome encéphalitique, accompagnés d'un état général grave se terminant rapidement par la mort, chez une mentale cholestérinémique.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La projection oblique dans l'examen radiologique de la colonne lombaire.

J. HUBENY (*Radiology*, mai 1931) insiste sur l'utilité de prendre une radiographie de la colonne lombaire en position oblique quand on soupçonne une lésion située à ce niveau : le malade est couché partiellement sur le côté droit ou sur le côté gauche, de façon à être incliné approximativement de 45° sur le plan horizontal. Cet examen est particulièrement utile pour découvrir des lésions pathologiques des facettes articulaires et est bien supérieur aux autres méthodes pour déceler des fractures des corps vertébraux, des dislocations, un spondylolisthésis. F.-P. MERKLEN.

Sarcome de la prostate à l'âge de huit ans.

ERIC I. LLOYD (*Proceedings of the Royal Society of medicine*, mai 1931) rapporte le cas d'un enfant qui fut pris de violentes douleurs à la miction et d'hématurie, et chez lequel l'examen cystoscopique et rectal montra une grosse masse située dans la prostate. Le développement ultérieur d'une incontinence et l'apparition d'une période de perte de connaissance avec convulsions amenèrent à pratiquer une cystotomie supra-pubienne qui confirma la présence de la néoformation prostatique et permit un examen histologique et l'application locale de radium. L'auteur rappelle que le sarcome de la prostate est extrêmement rare et que, d'après Bland-Sutton, près de la moitié des cas se rencontrent dans les dix premières années de la vie. F.-P. MERKLEN.

Rétrécissement aortique rhumatismal.

BERNARD SCHLESINGER (*Proc. of the Royal Soc. of the Med.*, mai 1931), a observé, chez une jeune fille de quinze ans qui avait déjà eu deux crises de rhumatisme et qui présentait une insuffisance aortique, la constitution d'une sténose aortique indiscutable avec thrill aortique net, souffle systolique se propageant vers le haut, pouls anacrote, léger élargissement cardiaque, sans signe clinique évident de reprise générale de l'infection rhumatismale. L'apparition dans ces derniers mois de deux attaques avec engourdissement d'un côté du corps, prédominant au membre supérieur, durant vingt-quatre heures, doit faire réserver le pronostic et craindre la formation d'embolies. Sur une série de 550 cas de rhumatisme cardiaque de tous types observés dans les quatre ou cinq dernières années, Schlesinger n'a vu de rétrécissement aortique que dans deux cas. Il considère le rétrécissement aortique rhumatismal comme plus rare que le rétrécissement aortique syphilitique.

Une discussion suit cette présentation de Schlesinger.

W. WINNICOTT a vu un cas analogue chez un enfant.

E. STOLKIND insiste sur la rareté du rétrécissement aortique d'origine syphilitique.

EDMUND CAUTLEY considère que la malade de Schlesinger se présente plutôt comme une insuffisance aortique que comme un rétrécissement, et insiste sur la gravité du pronostic dans tous les cas d'aortite ; mais une insuffisance aortique et un souffle systolique sans sténose marquée chez un enfant de cet âge est compatible avec une survie de multiples années.

FINDLAY n'a jamais rencontré de thrill systolique chez l'enfant en dehors des cas de maladie congénitale du cœur. Il pense qu'un thrill systolique certain de la base est excessivement rare dans le rhumatisme cardiaque de l'enfant. F.-P. MERKLEN.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5407-30. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.